

MRSA-Kolonisierung und Wundheilung bei Diabetikern mit Diabetischem Fußsyndrom

Inauguraldissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

des Fachbereichs Medizin

der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Nicole Spinner

aus Bad Arolsen

Gießen 2010

Aus dem Institut für Hygiene und Umweltmedizin
des Fachbereichs Medizin Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH
Standort Gießen
Direktor: Prof. Dr. med. Thomas Eikmann

1. Gutachter: Prof. Dr. Eikmann

2. Gutachter: PD Dr. Dr. Alt

Tag der Disputation: 14.12.2010

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	6
1.1	Diabetisches Fußsyndrom.....	7
1.1.1	Epidemiologie.....	7
1.1.2	Ätiologie und Pathogenese.....	7
1.1.3	Klassifikation.....	10
1.1.4	Klinik und Diagnostik.....	11
1.1.5	Therapie.....	14
1.1.6	Prophylaxe.....	16
1.1.7	Prognose.....	17
1.1.8	Ökonomische Faktoren.....	17
1.2.	Methicillin-resistente Staphylokokkus aureus (MRSA).....	18
1.2.1	Staphylokokkus aureus.....	18
1.2.2	Pathogenese und Resistenzentwicklung.....	19
1.2.3	Entstehung, Vorkommen und Epidemiologie von MRSA.....	20
1.2.4	Übertragung von MRSA.....	21
1.2.5	MRSA-Nachweis.....	22
1.2.6	Hygienemaßnahmen, Sanierung und Behandlung bei MRSA-positiven Patienten.....	23
1.2.7	Prognose.....	25
1.2.8	Prävention.....	25
1.2.9	MRSA außerhalb des Krankenhauses.....	26
1.2.10	MRSA bei Haus- und Nutztieren.....	26
1.3	Fragestellung und Zielsetzung.....	28
2.	Material und Methoden	29
2.1	Studienaufbau.....	29
2.1.1	Maßnahmen bei positivem MRSA-Befund.....	30
2.2	Datenerhebung.....	31
2.3	Erstellung der Fragebögen und Datenerhebung mit dem web-basierten Tool ArXepi.....	33
2.4	Auswertung der Daten.....	34

3.	Ergebnisse	35
3.1	Kollektivbeschreibung	35
3.1.1	Alters- und Geschlechtsverteilung	35
3.1.2	Assoziierte Erkrankungen	36
3.2	Prüfung definierter Faktoren als Prädiktoren für die Besiedelungen oder Infektionen mit MRSA bei Diabetikern mit Diabetischem Fußsyndrom	38
3.2.1	Behandlung und Betreuung der Patienten	38
3.2.2	Zusammenhang zwischen häufiger Hospitalisierung und MRSA-positivem Befund	40
3.2.3	Einstufung des Allgemeinzustandes nach Nortonskala	42
3.2.5	Versorgung und Wohnsituation, MRSA-positive Befunde bei Bewohnern von Wohn- und Pflegeheimen	43
3.2.6	Behandlung des Diabetes mellitus	45
3.2.7	HbA1c in der MRSA-Gruppe und der Kontrollgruppe	45
3.2.8	Body Maß Index	46
3.2.9	Positive Familienanamnese in Bezug auf Diabetes mellitus	47
3.2.10	MRSA-positive Personen im näheren Umfeld der untersuchten Patienten	48
3.2.11	Vorangegangene positive Nachweise auf MRSA	48
3.2.12	Haustierhaltung und MRSA-Besiedelung	48
3.3	Abhängigkeit der Wundheilung von der MRSA-Besiedelung	49
3.3.1	Wundfläche	50
3.3.2	Wagner-Klassifikation	54
3.3.3	Anzahl der Wunden	56
3.4	Häufigkeit des Nachweises an den Prädilektionsstellen Nase/Rachen, Haut und Wunde	58
3.5	Untersuchung von Sanierungsmaßnahmen bei MRSA-Besiedelung mit topischen Antibiotika und Antiseptika	61
3.6	Wundreinigung	65
3.7	Weitere Einflussfaktoren auf die Wundheilung	66
4.	Diskussion	69
5.	Zusammenfassung/ Summary	77

6.	Verzeichnisse	80
6.1	Abkürzungsverzeichnis	80
6.2	Literaturverzeichnis	81
6.3	Tabellenverzeichnis	86
6.4	Abbildungsverzeichnis	87
7.	Anhang	88
7.1	Erklärung	88
7.2	Publikationen	89
7.3	Danksagung	90
7.4	Lebenslauf	91
7.5	Fragebögen	92

1. Einleitung

Das Diabetische Fußsyndrom (DFS) ist eine der häufigsten Folgeerkrankungen bei Diabetes mellitus; rund ein Viertel der in Deutschland lebenden Diabetiker erkranken im Laufe ihres Lebens an einem DFS^[49]. Insgesamt sind Diabetiker 30- bis 50-mal häufiger von Gangränen und Amputationen betroffen, als Nichtdiabetiker^[20]. Das DFS ist eine der häufigsten Ursachen für eine Amputation^[33]. 96% der jährlich vorgenommenen Amputationen betreffen Diabetiker über 45 Jahren^[20]. Umso wichtiger ist eine adäquate Therapie. Frühzeitig sollten in jedem Fall eventuell bestehende Wundinfektionen behandelt werden^[4]. In den letzten Jahren ist die antibiotische Behandlung allerdings deutlich schwieriger geworden. Ursächlich hierfür ist die weltweite Zunahme nosokomialer Infektionen, insbesondere mit MRSA^{[38], [7]}. Laut Beobachtungen kommt es bei Diabetikern mit chronischen Wunden, vor allem beim Diabetischen Fuß, zu einer Häufung positiver Nachweise von Methicillin resistenten Staphylokokkus aureus (MRSA)^{[27], [64]}.

Die Behandlung von mit MRSA besiedelten oder infizierten Patienten stellt eine große Herausforderung für die versorgenden medizinischen Einrichtungen dar. Nur durch konsequente Maßnahmen zur Prävention von Übertragungen ist es möglich, die Verbreitung zu verhindern und so Infektionen vorzubeugen. Dies gilt nicht nur in Hinblick auf die Gefahren durch eine Infektionen für den Patienten und das Risiko einer Übertragung auf Mitpatienten, sondern auch aufgrund der starken Belastung durch die Isolierungsmaßnahmen und nicht zuletzt aufgrund der deutlich erhöhten Kosten^{[28], [38], [44], [45]}. Abzuwägen sind dabei die durch eine Infektion entstandenen Folgekosten gegenüber denen der Prävention.

Präventive Hygienemaßnahmen sowie Screening-Untersuchungen auf das Vorhandensein von MRSA sind Grundlage für eine baldige Erkennung und Therapieeinleitung^[58]. Diese Maßnahmen setzen sich aus Barrieremaßnahmen zur Verhinderung einer weiteren Übertragungen, der adäquaten Wundbehandlung und der MRSA-Sanierung zusammen^{[58], [47]}. Leider gelingt eine nachhaltige Sanierung des Trägerstatus nur bei einem Teil der Patienten^[44]. Im Anschluss an eine Sanierung, besteht, insbesondere bei Patienten mit persistierenden Wunden, das Risiko einer Rebesiedelung^[32]. Diese lässt sich bei Teilen der Patienten auch nach initial erfolgreicher Sanierung im Verlauf nachweisen^[32].

Der häufigste Ort des Nachweises einer Kolonisation mit MRSA ist der Nasenvorhof. Prinzipiell kann eine Besiedelung jedoch überall auf Haut, Schleimhaut, Wunden oder im Darm vorliegen. Der wichtigste Übertragungsweg ist der direkte Kontakt über die Hände. Die

aerogene Übertragung oder die Übertragung über kontaminierte Oberflächen hat eine eher untergeordnete Bedeutung^[54].

In der vorliegenden Studie wurden Einflussfaktoren auf den MRSA-Kolonisierungsstatus und der Einfluss der MRSA-Besiedelung auf den Wundheilungsverlauf bei Patienten mit DFS in einer Spezialklinik für Diabetes untersucht. Die Kolonisationshäufigkeit in den Bereichen Wunde, Nase/Rachen sowie Haut wurden untersucht und verglichen. Des Weiteren sollte aufgezeigt werden, wie hoch die Sanierungserfolge in einer Spezialklinik für Diabetiker sind.

1.1 Diabetisches Fußsyndrom (DFS)

1.1.1 Epidemiologie

Etwa ein Viertel der 6-8 Mio. in Deutschland lebenden Diabetiker erkranken zeitlebens an einem DFS^[49], wobei die jährliche Inzidenz zwischen 2% und 5% und die jährliche Prävalenz zwischen 4 und 10% liegen^[49]. Ferner stellt das DFS eine der häufigsten Ursachen für eine stationäre Aufnahme von Diabetikern dar^{[34], [66]}.

Jährlich werden in der Bundesrepublik ca. 30 000 Amputationen vorgenommen^[20], wovon es sich bei 96% der Patienten um Diabetiker über 45 Jahre handelt^[20]. Das DFS ist somit eine der häufigsten Ursachen für eine Amputation^[33]. Diabetiker sind insgesamt 30- bis 50-mal häufiger von Gangränen und Amputationen betroffen, als Nichtdiabetiker^[20]. Im Durchschnitt werden ca. 15% aller Diabetiker im Laufe ihres Lebens amputiert^[52], wobei sich die Langzeitprognose nach einer Amputation im Hinblick auf die Mortalität bei Diabetikern im Vergleich zu amputierten Nicht-Diabetikern deutlich verschlechtert^[36]. Ca. 50% der Diabetiker mit DFS sind zusätzlich von einer KHK oder Nephropathie betroffen. In mehr als 20% der Fälle konnten pathologische Veränderungen an den cerebralen Blutgefäßen festgestellt werden^[2].

1.1.2 Ätiologie und Pathogenese

Das DFS ist kein einheitliches klinisches Krankheitsbild, sondern es beruht auf einem multifaktoriellen Geschehen, welches durch ein komplexes Zusammenwirken verschiedenster ätiopathologischer Faktoren bedingt ist^{[40], [65]}. In 50% der Fälle sind komplexe neuropathische Störungen mit sensomotorischen und autonomen Ausfällen für die

Fußläsionen bei Diabetikern verantwortlich^[20], was vor allem bei jüngeren Typ-I-Diabetikern gehäuft auftritt^[8].

Bei 25%^[20] bis 50%^[30] der Patienten handelt es sich um eine primär vaskuläre beziehungsweise ischämische Störung, bei 25%^[20] - 35%^[30] liegt eine gemischte neuropathische-vaskuläre Fußproblematik vor. Das Auftreten einer arteriellen Verschlusskrankheit ist bei Diabetikern 2,5- bis 6-mal häufiger als bei Nichtdiabetikern^[52]. Eine pAVK lässt sich mittels Ultraschall-Doppler-Technik bei einem Drittel aller Diabetiker feststellen^[52], wobei die Inzidenz mit steigendem Alter zunimmt und Frauen fast ebenso häufig wie Männer betroffen sind^[52].

Weiterhin stellt die Stoffwechseleinstellung einen deutlichen Risikofaktor dar: eine Erhöhung des HbA1c um 2% bedeutet eine 1,6-fache Erhöhung des DFS-Risikos^[23] sowie eine 1,5-fache Erhöhung des Risikos für eine Amputation im Bereich der unteren Extremität^[23].

Auf molekularer Ebene sind die vermehrte Kollagenverschiebung durch advanced glycosylation endproducts (AGE) und die vermehrte Wassereinlagerung sowie der Verlust von Fettzellen und Fettgewebe maßgeblich an der Entstehung eines DFS beteiligt^[65]. Sie führen gemeinsam mit der nicht enzymatischen Glykosilierung mit gesteigerter Quervernetzung der extrazellulären Matrix zu einem Elastitätsverlust des Fußes^[52], der die sonst übliche Adaptation des Fußgewölbes an den Untergrund verhindert.

Zu berücksichtigen ist ebenfalls das erhöhte Infektionsrisiko bei Diabetikern, welches den Heilungserfolg massiv beeinträchtigen kann^[13]. Ursächlich hierfür ist eine Dysfunktion der Phagozyten und eine verminderte Peroxidaseproduktion der Granulozyten beim Diabetiker^{[13], [26]}.

Tabelle 1.1 Risikofaktoren bei der Entstehung eines DFS^[20]

Abkürzung: pAVK= periphere arterielle Verschlusskrankheit

Risikofaktoren:
Alter des Patienten
Diabetesdauer
Güte der Stoffwechselleistung
Diabetische Polyneuropathie
pAVK
Nikotin- und Alkoholabusus
Inadäquates Schuhwerk
Inadäquate Fußpflege
Visusminderung
Zustand nach diabetischen Fußläsionen

Das neuropathische DFS

Maßgebliche Ursache des DFS ist die Polyneuropathie der unteren Extremität^[49]. Diese kann in sensorische, motorische und peripher autonome Komponenten unterteilt werden^[49].

Nach langjähriger Diabetesdauer zeigt sich im klinischen Bild häufig eine so genannte Tripel-Denervierung des Fußes^[40]. Die Funktionsbeeinträchtigung betrifft sowohl efferente autonome und motorische Fasern, als auch afferente Fasern mit einhergehender Sensibilitätsstörung für Temperatur, Schmerz und Vibration^[70]. Ursächlich ist eine Degeneration der fußversorgenden Nerven, welche durch hyperglykämieinduzierte Schädigungen der Vasa nervorum und durch direkte metabolische Effekte an nervalen Strukturen bedingt ist^[40].

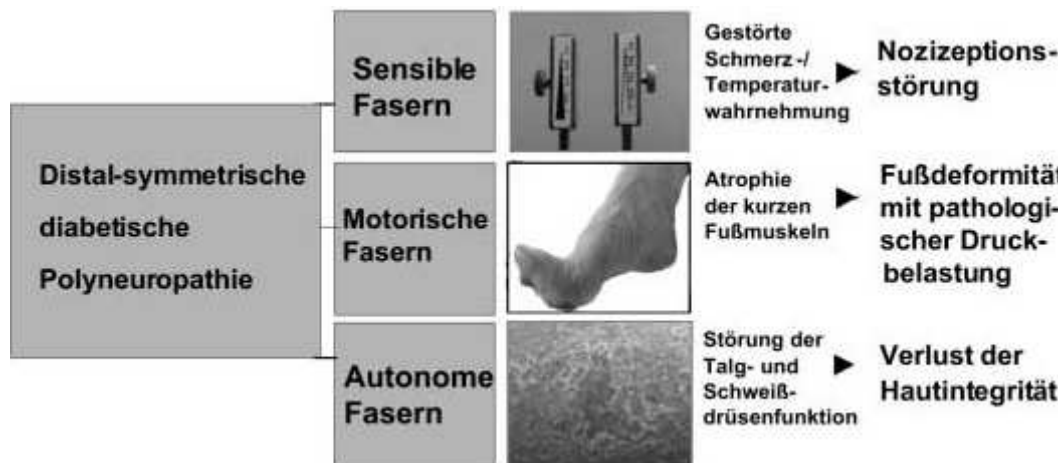


Abbildung 1.1 Tripel-Denervierung des Fußes durch die distal-symmetrische Polyneuropathie^[40]

Der Fuß wird anfällig für sekundäre Noxen wie Druckbelastung, Verletzungen und Infektionen infolge der Schädigung sensibler, motorischer und autonomer Nervenfasern. Durch den Druck kommt es zu Schwielenbildung sowie durch Scherkräfte zur subepidermalen Blasenbildung und letztlich zum meist plantarseitig lokalisierten Malum perforans.

Das verminderte sensorische Schmerzempfinden beim neuropathischen DFS führt dazu, dass Traumata und Läsionen vom Patienten nicht ausreichend wahrgenommen werden^{[52], [43]}.

Ein vermindertes Empfinden für Druck, Vibration und Berührung zieht so mangelnde Schutzreaktionen und Ausgleichbewegungen nach sich^[49]. Auf diese Weise können exogene Traumata beispielsweise durch das Tragen zu enger bzw. schlecht angepasster Schuhe^[36], falsche Nagelpflege und mangelnde Fußhygiene (Fußpilz) Triggerfaktoren für die Entstehung eines DFS sein^[8].

Entscheidend bei der Entstehung des diabetischen Fuß-Ulcus ist ebenfalls die Fehlbelastung. Bedingt durch die motorische Neuropathie kommt es zur Atrophie der Mm. interossei und lumbricales, was wiederum knöchernen Umbauvorgängen mit geänderter Fußarchitektur in Form von Hammer-, Haken-, Krallenzehen^[49] und auch des Charcot-Fußes begünstigt^[17]. Dies kann zu veränderten Druckbelastungen führen. Daraus resultierende Belastungsspitzen werden durch die sensorische Neuropathie nicht mehr adäquat wahrgenommen^[17]. Durch wiederholte Druckschädigung von Epidermis und Subkutangewebe -bei fehlendem sensorischen „Feedback“- kommt es zu einer reaktiven Bildung von Hyperkeratosen^{[17], [49]}. Durch die verminderte Elastizität der Hyperkeratosen werden Einrisse bzw. Verletzungen der Haut begünstigt, über welche Bakterien Zutritt zu Dermis und Subcutis erlangen können^{[17], [52]}.

Der ischämische DFS

Ebenfalls häufig ursächlich für ein DFS sind Makroangiopathien^[65]. Die Hyperlipoproteinämie führt zur Ablagerung von Plaques an den Gefäßwänden, welche zu Stenosierung, Thrombosierung und letztlich zu einer pAVK von Blutgefäßen führen können^[2]. Zu den weiteren Risikofaktoren zählen Nikotin, Hypercholesterinämie und arterielle Hypertonie^[30].

Durch Vasomotorenlähmungen mit Ausbildung arterio-venöser Shunts im Arteriolengebiet resultiert im Sinne eines Stealphänomens letztlich eine Minderperfusion im Fußbereich^[49].

Außerdem sind Veränderungen der Fußform beispielsweise Krallenzehen oder Plantar callus ein Risikofaktor für die Entwicklung eines DFS^[15].

1.1.3 Klassifikation

Das DFS wird nach Wagner klassifiziert. Die Wagner-Klassifikation berücksichtigt Tiefe, Größe und Lokalisation der Wundfläche. Sie kann hinsichtlich des Vorliegens von Infektion und Ischämie durch eine Zusatzklassifikation ergänzt werden.

Tabelle 1.2 Einteilung des DFS nach Wagner^[20]

Die Wagner Klassifikation dient der Einteilung des DFS. Sie berücksichtigt Tiefe, Größe und Lokalisation der Wundfläche.

Grad der Schädigung	Befund
0	Keine Läsion, ggf. Fußdeformität oder Cellulitis
I	Oberflächliche Ulzera
II	Tieferes Ulkus bis zur Gelenkkapsel, Sehnen oder Knochen
III	Tieferes Ulkus mit Abszessen, Osteomyelitis, Infektionen
IV	Begrenzte Vorfuß- oder Fersennekrose
V	Nekrose des gesamten Fußes

Tabelle 1.3 Ergänzung der Wagner-Klassifikation^[30]

A	Keine Infektion, keine Ischämie
B	Mit Infektion
C	Mit Ischämie
D	Mit Infektion und Ischämie

1.1.4 Klinik und Diagnostik

Die Diagnose wird aufgrund des klinischen Bildes und der Anamnese gestellt^[20]. Bei der Inspektion, Palpation und neurologischen Untersuchung fällt ein eher neuropathisch begründetes DFS durch Parästhesien, Pallhypästhesie, trockene gerötete Haut mit verminderter Schweißproduktion und normal tastbaren Fußpulsen auf. Die Druckstellen können sich entweder schmerzlos darstellen^[30] oder einen stark abgeschwächten Schmerzcharakter haben, der vor allem in Ruhe auftritt^[20]. Die fehlende Schmerzsymptomatik ist wohl das charakteristischste Symptom bei neuropathischen Fußläsionen^[14]. „Der neuropathische Fuß schweigt, also schweigt auch der Patient“^[52]. Verletzungen werden über Stunden oder Tage nicht wahrgenommen und folglich nicht behandelt^[52]. Der Gefühlsverlust ist dabei meist symmetrisch, socken- oder stumpfförmig und oftmals von einem Verlust des Achilles- und seltener Patellarsehnenreflexes begleitet^[52].

Eine Sonderform des neuropathischen Fußes, welche etwa bei jedem 500. Diabetiker entsteht, stellt die Neuroarthropathie dar. Diese wird nach ihrem Erstbeschreiber Jean Marie Charcot im Jahr 1868^[13] auch als Charcot-Fuß bezeichnet^[52]. Hierbei kommt es durch Zusammenbrechen der gesamten Fußarchitektur zu einer Deformierung nach medial und

plantar^[52]. Im Folgestadium kann es unter Umständen zur Ausbildung einer diabetisch-neuropathischen Osteoarthropathie (DNOAP) mit Nekrosen im Tarsometatarsal-, Metatarsophalangealgelenk oder im Bereich anderer Fußgelenke kommen^[30].

Risikofaktoren für die Entstehung eines Charcot-Fuß^[13]

- schwere periphere/autonome Neuropathie
- andere diabetesassoziierte Folgeerkrankungen
- vorbestehende Osteoporose
- Zustand nach Organübertragung
- Diabetesdauer > 15 Jahre

Ein DFS mit einer eher makroangiopatisch, ischämisch bedingter Genese stellt sich meist durch fehlende Fußpulse, Dopplerindex <0,9, Ischämie und Blässe dar und zeigt sich häufig in Form von Ulzera, Nekrosen oder Gangränen an den Akren^[30]. Die Tiefensensibilität ist erhalten^[30]. Eine für die pAVK typische Claudicatio-Intermittens-Symptomatik ist nur bei einem Drittel der Patienten anamnestisch bekannt^[52]. Die Fontaine-Klassifikation ist daher bei diesem Patientenkollektiv nur bedingt anwendbar^[40]. In der Regel manifestieren sich die Läsionen an Fersen und Zehen als Gangrän und als scharf ausgestanzte Geschwüre (Malum perforans pedis) in Bereichen starker Verhornung an Groß- und Kleinzehballen^{[8], [52]}. Die Zehennägel können zu dicken Hornplatten hypertrophieren^[52]. Gerade im Zehenbereich befindet sich nur wenig subkutanes Fettgewebe. So kann unter Umständen schon bei kleinen Läsionen der Knochen mit der Pinzette getastet werden^[13].

Eine der Hauptursachen für eine stationäre Behandlung von Patienten mit DFS ist die Infektion der Wunden^{[52], [35]}. Eingewachsene Zehennägel, Paronchien und Interdigitalmykosen, welche den häufigsten Ausgangspunkt darstellen^[52], können oftmals Eintrittspforten für bakterielle Infektionen sein^[52]. Umso wichtiger ist die Entnahme eines Wundabstriches zur mikrobiologischen Untersuchung nach der Entfernung der äußeren Wundschichten^[13]. Der Lokalbefund sei dabei wesentlich aussagekräftiger als ein Blutbild^[40]. Normale Entzündungsparameter im Blutbild schließen eine Infektion nicht aus. Oft sind Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG), C-reaktives-Protein (CRP) und Leukozyten bei einer schweren pAVK eher niedrig^[40]. Ein weiterer klinischer Entzündungsparameter ist der Blutglucosestoffwechsel. Treten bei einer sonst stabilen Blutzuckerstoffwechsellage häufige Hypo- und Hyperglykämien auf, kann dies ein erstes Zeichen einer entzündlichen Exazerbation des DFS sein^[40].

Durchschnittlich ist eine infizierte Läsion mit fünf verschiedenen Keimen besiedelt, wobei in bis zu 80% der Fälle auch Anaerobier beteiligt sein können^[52]. Dies gilt vor allem für chronische Wundinfektionen. Akute Infektionen sind häufig nur von einem pathogenen Keim besiedelt, wobei es sich meist um grampositive Kokken handelt^[7]. Grampositive Bakterien werden bei rund 70% aller positiven Kulturen gefunden. Die häufigsten Keime stellen *Staphylokokkus aureus* (42%), *Enterokokkus faecalis* (29%) sowie β -hämolyisierenden Streptokokken dar^[51].

Selbst bei sehr kleinen Ulzera kommt es rasch zu Infektionen^[13], die sich z.B. unter Schwielen ungehindert in Weichteile und Sehenscheiden ausbreiten und von dort auf Knochen und Sehnen übergreifen können^[13].

Wesentlich bei der Diagnostik ist die intensive und systematische Inspektion der Füße, die an den Fußknöcheln beginnt, sich dann Fußrücken, Zehen und Zehenzwischenräumen zuwendet und an Fußsohlen und Fersen endet^[52]. Ferner gehört die Erhebung eines kompletten Gefäßstatus mit Palpation der A. femoralis, A. poplitea, A. tibialis posterior und der A. dorsalis pedis sowie der Auskultation von Aorta und A. femoralis zur Untersuchung^[13].

Die Diagnosekriterien für eine diabetische Neuropathie in Hinblick auf das DFS umfassen die Überprüfung des Achillessehnenreflexes, des Vibrations-, des Schmerz-, des Temperatur- und des Berührungsempfindens^[61]. Zur Messung des Vibrationsempfindens wird im Alltag oftmals die Stimmgabel nach Rydell-Seiffer verwendet, wobei die Testung am Großzehengrundgelenk erfolgt^[61]. Für Personen, die jünger als 40 Jahre sind, beträgt die untere Normgrenze ein Empfinden von 5/8 auf einer semiquantitativen Skala^[61]. Zur Messung der Drucksensibilität dient das 10g Monofilaments nach Semmes-Weinstein^[16]. Sämtliche Untersuchungen sind stets bilateral durchzuführen sind^[61].

Weiterführende technische Untersuchungen, wie Doppler-, Duplexsonographie, Röntgen, Angiographie und Kernspintomographie werden mit der Frage nach Osteodestruktion, Osteoarthropathie, Mediasklerose, Knochen- und Weichteilveränderungen durchgeführt und sind wegweisend für Therapie und Prognose^[20]. Im Röntgen sind das Vorhandensein von Sequester, Transparenzerhöhung und Osteolysen wichtige diagnostische Hinweise^[49].

In Hinblick auf eine Infektion hat das MRT mit ca. 90% die höchste Sensitivität^[49]. Das Ultraschall-Doppler-Verfahren dient der Messung der Knöchelarteriendruckwerte und somit der Detektion von Durchblutungsstörungen. Der Knöchelarteriendruckwert gilt als pathologisch, wenn er 10mmHg oder mehr unter dem Oberarmarteriendruck liegt^[52]. Druckwerte unter 50mmHg sind kennzeichnend für einen ischämischen Verschluss^[52]. Zu beachten ist, dass bei etwa 30%^[49] bis 60%^[40] der Diabetiker eine Mediasklerose vorliegt,

welche aufgrund fehlender Komprimierbarkeit der Gefäße in der Dopplersonographie eine Überschätzung der Verschlussdrücke bewirken kann^{[49], [40]}. Aus diesem Grund ist eine angiologische Monodiagnostik mittels Verschlussdruckmessung vor allem beim neuropathisch-ischämischen Fußsyndrom nicht ausreichend^[40]. Vielmehr sollte eine Kombination verschiedener nichtinvasiver angiologischer Methoden angewandt werden, um eine hämodynamisch relevante Perfusionsstörungen sicher erkennen und quantifizieren zu können^[40]. Eine Angiographie wird nur vor interventionellen Eingriffen notwendig^[52]. Die mögliche Nephrotoxizität einer Kontrastmittelgabe sollte besonders berücksichtigt werden; alternativ ist auch eine CO₂-Angiographie möglich^[23].

Tabelle 1.4 Diagnostik zur gezielten Therapie des DFS^[52]

Diagnostik
> klinische Untersuchung
> neurologische Untersuchung: Reflexe, Vibration, etc.
> klinisch angiologische Untersuchung: Doppler-Druck-Messung
> mikrobiologische Testung
> Röntgen der Füße in zwei Ebenen

1.1.5 Therapie

Bei der Therapie des DFS werden symptomatische und ursächliche Behandlungsmaßnahmen durchgeführt. Neben dem behandelnden Diabetologen ist für eine optimale Versorgung eine interdisziplinäre Betreuung unter Einbeziehung von Neurologen, Orthopäden, Radiologen, Chirurgen und Podologen notwendig^{[36], [34], [62], [6], [40]}.

Die Stadien I und II nach Wagner sollten ohne Amputation zur Abheilung gebracht werden können, bei den Stadien III-V kann eine Amputation kleineren oder größeren Ausmaßes notwendig werden^[52].

Eine konsequente Druckentlastung erfolgt durch Vorfußentlastungsschuhe, Rollstuhl, Entlastungsothese und/oder Bettruhe^[52].

Bei einem vor allem neuropathisch begründeten DFS stehen die Optimierung der Blutglucoseeinstellung und die Entlastung im Vordergrund^[13]. Ziel bei der BZ-Einstellung ist ein HbA1c-Wert unter 7,5%, wodurch das Fortschreiten weiterer Folgeprobleme eingedämmt oder bestehende Schäden gemildert werden sollen^[13]. Hier kann auch die Umstellung auf eine Insulintherapie sinnvoll sein, um den Grad der Hyperglykämie zu senken^[13].

Zur Unterstützung der Wundheilung bei ischämisch bedingten DFS kann ein peripherer Gefäßbypass angelegt werden, welcher die Amputationswahrscheinlichkeit deutlich senkt^[23].

Bei einem ischämisch bedingten DFS kann unter Umständen auch eine möglichst distal angesetzte Grenzzonenamputation erforderlich sein^[68]. Majoramputationen sollten als Ausnahmefall bei fortschreitenden, nicht ausreichend revaskularisierbaren Befunden oder schweren septischen Verläufen und erst nach Ausschöpfung aller konservativen Maßnahmen^[68] als Ultima Ratio erfolgen^[20].

Frühzeitig sollten in jedem Fall eventuell bestehende Infektionen behandelt werden^[4]. Ist der mikrobiologische Befund positiv, sollte auch bei fehlender klinischer Symptomatik mit einer antibiotischen Therapie begonnen werden, um ein weiteres Fortschreiten zu verhindern^[52]. Mildere Infektionen können ambulant mit oralen Antibiotika behandelt werden. In schweren Fällen ist eine stationäre Behandlung mit einer parenteralen Antibiotikagabe sinnvoll^[48]. Ambulant können beispielsweise Gyrasehemmer, Clindamycin oder ein orales Cephalosporin gegeben werden. Stationär ist eine i.v. Antibiose sinnvoll^[13], beispielsweise Cefotetan, Ampicillin/Sulbactam oder Clindamycin mit Fluorchinolonen^[23].

Je nach Schwere der Infektion kann die antibiotische Behandlung zwischen ein bis zwei Wochen bei leichten Infektionen und mehr als sechs Wochen bei schweren Infektionen mit Knochenbefall betragen^[46].

Die steigende Inzidenz von MRSA in den letzten 20 Jahren hat die antibiotische Behandlung deutlich verkompliziert^[7]. Liegt ein positiver MRSA-Nachweis vor, gilt es zwischen einer Infektion und einer Kolonisation zu unterscheiden. Eine systemische Antibiotikatherapie ist nur im Falle einer Infektion sinnvoll^[38]. Bei schweren Infektionen ohne Ansprechen auf die antibiotische Therapie sollte auf Antibiotika umgestellt werden, die auch *Pseudomonas aeruginosa* und MRSA in ihrem Wirkungsspektrum beinhalten^[23]. Bei einer MRSA-Infektion eignen sich beispielsweise Vancomycin^[38] oder Linezolid, wobei Linezolid aufgrund seiner hohen Penetration in entzündetes perinekrotisches Gewebe beim DFS eine therapeutisch besonders wertvolle Möglichkeit darstellt^{[51], [44]}. Im Falle einer polymikrobiellen Besiedelung sollte zusätzlich ein im gramnegativen Bereich wirksames Antibiotikum verabreicht werden (z.B. Ceftazidim)^[51].

Einen neuen Ansatz in der Therapie chronischer Wunden stellt die Hyperbaric oxygen therapy (HBOT) dar. Sie soll die Oxygenierung von schlecht mit Sauerstoff versorgten Wunden verbessern und damit ihre Heilungschancen erhöhen^[39]. In einer Studie konnte unter HBOT die Rate der Major-Amputationen signifikant gesenkt werden und die Chance auf Abheilen der Wunden innerhalb eines Jahres verbessert werden^[39]. Ein weiterer positiver Effekt auf die

Wundheilung konnte durch negative pressure wound therapy (NPWT) nachgewiesen werden^[5]. In einer Studie konnten unter NPWT im Anschluss an eine Teilamputation eine häufigere und schnellere Heilung sowie eine seltenere Reamputationsrate dokumentiert werden^[5].

Tabelle 1.5 Behandlungsstrategien des DFS^[20]

Lokalbehandlung	Systemische Behandlung	Prävention
<ul style="list-style-type: none"> - Entfernung von Hyperkeratosen und Nekrosen - Aggressive konventionelle Intervention bei Phlegmonen und Abszessen - Spülbehandlung - Druckentlastung und Ruhigstellung des Fußes - Revaskularisierungsmaßnahmen - Minimal chirurgische Eingriffe - Häufiger steriler Verbandwechsel 	<ul style="list-style-type: none"> - Optimale Blutglukose-einstellung (HbA1c < 7,5%) - Langfristige antibiotische Therapie - Langfristige Plättchenaggregationshemmung - Heparinisierung - Antihypertensive Therapie - Einstellung des Rauchens - Therapie einer Dyslipidämie 	<ul style="list-style-type: none"> - Schulung, Training - Therapie von Risikofaktoren - Optimale Schuh- und Strumpfversorgung

1.1.6 Prophylaxe

„Die wirksamste Behandlung des DFS (...) ist die Prävention“^[23]. In besonderer Weise gefährdete Patienten sollten frühzeitig identifiziert, aufgeklärt und an präventive Maßnahmen herangeführt werden^{[23], [6], [43]}.

Die Patientenschulung beinhaltet^{[23], [6]} die Auswahl des richtigen Schuhwerks, tägliche Fußinspektion und Früherkennung von Druckstellen, tägliche Fußhygiene und Anwendung von Feuchtigkeitsspendern, Vermeidung von Bahrfußlaufen und die frühzeitige Konsultation des Arztes bei Auffälligkeiten.

Die primäre Prävention des DFS besteht in einer euglykämischen Diabeteseinstellung mit einem HbA1c von <7,5% als Zielwert^[13] sowie der sachgemäßen Fußpflege und -hygiene^{[52], [43]}. Laut einer Studie mit Typ-I-Diabetikern ließ sich die Inzidenz des DFS durch eine intensive Therapie und Blutzuckerkontrolle um 50% senken^[15]. Zur sekundären Prophylaxe gehört neben der regelmäßigen Fußpflege und -hygiene auch die Vermeidung makrovaskulärer Risikofaktoren und neurotropher Noxen wie Alkohol^[52] und Nikotin^[30].

1.1.7 Prognose

Bei einem eher neuropathisch bedingten DFS besteht hinsichtlich einer Abheilung eine relativ gute Prognose^[20], wohingegen bei einer im Vordergrund stehenden Vaskulopathie ohne eine baldige Revaskularisierung die Prognose schlecht ist und eine Amputation droht^[18].

Bei der Amputation wiederum ist die Höhe für die Prognose entscheidend. Bei Majoramputationen lässt sich eine perioperative Mortalität von mehr als 20%^[52] dokumentieren, wohingegen diese bei Minoramputationen bei 2,9% liegt^[52].

Wesentlich für die Prognose ist die frühzeitige Diagnostik^[41] sowie die intensive Patientenschulung, welche bei täglicher Fußuntersuchung, guter Fußhygiene und adäquatem Schuhwerk die Amputationsrate um 50-70% reduzieren kann^{[65], [33], [15]}.

Bei intensiver, interdisziplinärer Betreuung kann die Rate von Major-Amputationen bei Patienten mit DFS auf 10,3% gesenkt werden^[24]. Entscheidend für die Prognose ist unter anderem der Zeitpunkt der Hospitalisierung. Eine frühe stationäre Aufnahme und Betreuung wirkt sich dabei günstig auf die weitere Wundheilung aus^[19].

1.1.8 Ökonomische Faktoren

Das DFS ist aufgrund der langwierigen Hospitalisation, Rehabilitation sowie einer eventuellen verstärkten Notwendigkeit einer häuslichen Betreuung und sozialer Dienstleistungen kostenintensiv^[61]. Innerhalb der ersten drei Jahre fallen pro Patient Behandlungskosten von etwa rund 25000 Euro aufgrund des DFS an^[49]. Eine Primärheilung eines Ulkus am Fuß, d.h. Heilung ohne Amputation, kostet laut einer amerikanischen Studie rund 7.000 bis 10.000 US Dollar^[61]. Eine Behandlung mit Amputation kostet inklusive Rehabilitation nach einer Studie von Reiber et al. 20.000-25.000 US-Dollar^[55]. Ohne Rehabilitation belaufen sich die Kosten laut einer Studie von Bild et al. auf 8.000-12.000 US Dollar^[11]. In einer schwedischen Studie wurden die Kosten, über einen Zeitraum von 3 Jahren, bei neuen Ulzerationen, sozialen Dienstleistungen und häuslicher Betreuung auf 16.100 - 26.700 US Dollar geschätzt^[61]. Bei einer zusätzlichen Amputation belaufen sich die Kosten auf 43.100 – 63.100 US Dollar^[61]. In den USA sind die Medicare Kosten für Diabetespatienten mit einem Fußulkus etwa dreimal höher als für Diabetespatienten im Allgemeinen, dabei entfallen 74% der Behandlungskosten auf die stationäre Behandlung der Ulzera^[61].

1.2. Methicillin-resistente *Staphylokokkus aureus* (MRSA)

1.2.1 *Staphylokokkus aureus*

Bezeichnung und Gattung von *Staphylokokkus aureus*^{[31], [37]}

- Domäne: Bakterien
- Abteilung: Firmicutes
- Klasse: Bacilli
- Ordnung: Bacillales
- Gattung: *Staphylokokkus*
- Art: *Staphylokokkus aureus*

Der wissenschaftliche Name *Staphylokokkus aureus* ist seit 1884 durch Rosenbach bekannt. Er setzt sich zum einen aus dem latinisierten Singular des griechischen *σταφυλόκοκκος* („die Traubenkugel“), aus dem griechischen *σταφυλή*, *staphylé* („die Weintraube“) sowie *κόκκος*, *kókkos* („das Kügelchen“) und zum anderen aus dem lateinischen *aureus* („der Goldene“) zusammen. *Staphylokokkus aureus* ist ein grampositives, koagulasepositives, kugelförmiges, nicht sporenbildendes, unbewegliches Bakterium mit einer Größe von etwa 0,8-1,2µm^{[37], [31]}. In der Natur kommt *S. aureus* nahezu ubiquitär vor^[31]. Häufig besiedelt er als harmloser Kommensale ohne Krankheitssymptome auszulösen menschliche Haut und Schleimhaut. Dies betrifft vor allem den oberen Respirationstrakt. Es handelt sich dann um eine Kolonisation^[31]. 60% der Bevölkerung sind zeitweise und 20% dauerhaft mit *S. aureus* im Bereich der vorderen Nasenhöhle besiedelt^[38], wobei die Trägerrate in Abhängigkeit von der untersuchten Population, der Jahreszeit und der jeweiligen Region durchaus Schwankungen unterliegt^[27]. Neben den anderen Haarfollikel- und Talgdrüsenapparaten der Haut sind die beiden Nasenvorhöfe -mit ihren Vibrissae und deren Follikeln sowie Talgdrüsen- der Hauptvermehrungsort von *S. aureus*^[27]. Das Vestibulum nasi stellt bedingt durch sein warmes, feuchtes und gut belüftetes Milieu die optimale mikroökologische Nische dar^[27]. Außerdem ist *S. aureus* häufiger im Rachenraum, dem Perineum, an der Stirn-Haar-Grenze sowie den Mamillen zu finden^[27].

S. aureus bildet eine Vielzahl von extrazellulären und zellständigen Virulenzfaktoren, welche das Bakterium dazu befähigen, der Wirtsabwehr zu entgehen und so Infektionen hervorzurufen^[31]. Die Polysaccharidkapsel ist einer der bedeutendsten zellulären Faktoren. So sind beispielsweise Bakterienstämme mit den Kapselserotypen 5 und 8 ursächlich für 75-80% aller *S. aureus*-Sepsis-Fälle^{[31], [27]}. Ein weiterer bedeutsamer Faktor ist das Protein A, welches an das Fc-Stück des IgG's bindet. Dies führt zur Umgehung des Bakteriums mit

Immunglobulinen. Zudem besitzt *S. aureus* ein Vielzahl von Proteinen, welche die extrazelluläre Matrixproteine wie Fibronectin, Kollagen, Vitronectin, Elastin, Thrombospondin, Laminin, Fibrinogen und Knochenmarkssialoprotein binden^{[37], [27]}.

Hinsichtlich Pathogenese und Symptomatik lassen sich die durch *S. aureus* verursachten Infektionen in drei Gruppen einteilen^{[37], [17]}:

1. Invasive Infektionen: Entstehung von Infektionen mit Eiterbildung nach Eindringen über Haut oder Schleimhaut. Hierzu zählen u. a.: Furunkel, Karbunkel, bullöse Impertigo, Sinusitis, Wundinfektionen, Otitis media, Mastitis puerperalis, Endocarditis, Pneumonie, Sepsis.
2. Toxikosen: Mit hitzestabilen Enterotoxin kontaminierte Speisen können etwa 1-2 Stunden nach ihrem Verzehr zu Übelkeit, Erbrechen und Diarrhöen führen^[31].
3. Mischformen: Exfoliatin-produzierende Stämme können durch oberflächliche Hautinfektion eine Dermatitis exfoliativa, einen Pemphigus neonatorum und die bullöse Impertigo hervorrufen^[37]. Das Toxische Schock-Syndrom (TSS) wird durch TSST-1-produzierende Stämme ausgelöst^[37].

Durch die Bildung von Resistenzen kam es zum Auftreten so genannter Methicillin-resistenter Stämme von *S. aureus* (MRSA). Diese Resistenzen betreffen nicht nur die Penicilline, gegen die 70-80% aller *S. aureus* Penicillinasen bilden, sondern erstrecken sich auf alle Betalactame und treten bei etwa 5-20% der Krankenhausstämmen auf^[57]. Vor allem auf Intensivstationen können sie hartnäckige Epidemien auslösen^[31].

1.2.2 Pathogenese und Resistenzentwicklung

Die Methicillinresistenz von *S. aureus* beruht auf der Synthese eines Penicillin-Bindeproteins (PBP-2a), welches lediglich eine geringe Affinität zu Betalactam-Antibiotika zeigt und in deren Anwesenheit die Mureinbiosynthese übernimmt^[37]. Das PBP-2a wird durch ein Gen namens *mecA* codiert und ist Bestandteil eines Transposons^{[37], [27]}. Dieses wird durch horizontalen Gentransfer aufgenommen und kann zusätzlich weitere Resistenz-Determinanten enthalten, was häufig zu Mehrfachresistenzen führt^[37]. Das *mecA* Gen ist auf dem SCC_{m ec}-Element lokalisiert, wovon derzeit mindestens fünf verschiedene SCC_{m ec}-Elemente (Grundtypen I-V) bekannt sind^[60].

1.2.3 Entstehung, Vorkommen und Epidemiologie von MRSA

Die Zahl der nosokomialen Infektionen hat weltweit in den letzten Jahren immer mehr zugenommen^[38]. Kurz nach der Einführung der ersten Isoxazolylicilline wurde bereits 1961 zum ersten Mal eine Methicillin-Resistenz bei *S. aureus* beschrieben^[38]. Diese Stämme wurden nach dem in den USA verwandten Methicillin „Methicillin-resistente Staphylokokkus aureus“ (MRSA) bzw. „Oxacillin-resistente Staphylokokkus aureus“ nach dem verwendeten Oxacillin genannt^[27]. Zum damaligen Zeitpunkt waren sie allerdings für den klinischen Alltag noch von untergeordneter Bedeutung^[38]. Zu Beginn der 80-iger-Jahre traten vor allem in den USA zunehmend MRSA-Klone auf, die zusätzlich gegen Aminoglykoside, Makrolide, Tetrazykline und andere Substanzklassen parallele Resistenzen aufwiesen^[38]. Ursächlich war hierfür unter anderem ein deutlich erhöhter Selektionsdruck für *S. aureus* infolge der intensiven Entwicklung und Einsetzung neuer Antibiotika^[38].

2002 wurden in den USA Vancomycin-resistente *S. aureus* (VRSA) beschrieben^[38]. Auch in Japan sind bereits Resistenzen gegen die bei Staphylokokken-Infektionen eingesetzten Glykopeptidantibiotika aufgetreten^[27]. 2006 sind erstmals gegen Linezolid resistente MRSA der Linie „Barnim-MRSA“ im Rahmen einer Wundinfektion in einem hessischen Krankenhaus nachgewiesen worden^[60].

Obwohl es weltweit zu einem Anstieg der MRSA-Prävalenz gekommen ist, bestehen dennoch deutliche Unterschiede zwischen den einzelnen Ländern sowie innerhalb Deutschlands^[38]. Am höchsten ist die Prävalenz, also der Anteil Methicillin/Oxacillin resistenter Isolate in den Referenzlaboratorien, mit 30-80% in den USA, in Japan und den südeuropäischen Ländern. In den Niederlanden und den skandinavischen Ländern ist sie mit <1% am niedrigsten^[38].

In den letzten Jahren kam es im deutschsprachigen Raum zu einer deutlichen Zunahme der Häufigkeit von MRSA^[57]. Laut Daten des Robert-Koch-Institutes steigt die MRSA-Häufigkeit seit 1998 stetig an^[57], ^[38]. Ursächlich hierfür ist die vermehrte überregionale Ausbreitung der MRSA-Epidemiestämme^[57], ^[27]. Zu diesen zählt u. A. der „Barnim“-Epidemiestamm (klonale Linie ST22). Diesem gehörten im Jahr 2008 mit 46% die meisten eingesandten Isolate in Deutschland an. Als zweithäufigster Epidemiestamm ist ST225 („Rhein-Hessen“-Epidemiestamm) mit 38 % aller Isolate vertreten^[56], ^[60]. Zwischen den einzelnen innerdeutschen Kliniken können allerdings deutliche Unterschiede in der MRSA-Prävalenz festgestellt werden^[38].

Seit 1996 fällt ein zunehmendes Auftreten jüngerer, erst seit Mitte/Ende der 90er Jahre bekannter, klonaler Gruppen bei einem gleichzeitigen Rückgang „älteren“ Epidemiestämme

mit „breiterem“ Resistenzphänotyp auf^[57]. Der Grund dieser Verbreitungsdynamik ist jedoch noch nicht bekannt^[57].

In der Klinik selbst können nahezu alle Disziplinen von MRSA-Erregern betroffen sein. Es zeigt sich aber eine Häufung in der Inneren Medizin und der Chirurgie. Die geringste Fallzahl besteht in der Gynäkologie^[57]. Es besteht zwar kein Unterschied zwischen den resistenten Stämmen und den verbliebenen *S. aureus* bezüglich ihrer Virulenz, dennoch gestaltet sich die Entwicklung immer modernerer und wirksamerer Antibiotika in dieser Situation mehr und mehr zum Wettlauf mit der Zeit^[27].

1.2.4 Übertragung von MRSA

Risikofaktoren für die Entstehung nosokomialer Infektionen, insbesondere mit MRSA, ist neben expositionellen Faktoren wie Harnwegskatheter, maschineller Beatmung und zentralen Gefäßzugängen, die Besiedelung mit MRSA^[38]. In den meisten Fällen geht eine, für gesunde Patienten ohne Risikofaktoren, zunächst ungefährliche Besiedelung einer Infektion voraus^[63]. Ferner ist bei Patienten, welche aus Einrichtungen mit hoher MRSA-Prävalenz kommen das Risiko einer Infektion erhöht^[38]. Das tägliche Risiko ebenfalls Träger dieses Keimes zu sein oder ihn zu erwerben beträgt im Falle eines unerkannten MRSA-positiven Bettnachbarn bei der Hospitalisation in einer medizinischen oder pflegerischen Einrichtung etwa 1%^[45]. Es wird vermutet, dass Patienten mit schuppenden Hauterkrankungen über die vermehrte Abschilferung eine erhöhte Anzahl von Erregern freisetzen. Hier gilt eine besondere Indikation für eine gezielte Hautpflege^[44]. Die Kolonisation erfolgt meist im Nasenvorhof, von wo aus es zur Ausbreitung auf die weitere Haut und Schleimhaut kommen kann^[54]. Der wichtigste Übertragungsweg ist der direkte Kontakt über Nasenflora kontaminierte Hände. Die aerogene Übertragung hat lediglich eine untergeordnete Bedeutung^[54]. Ein weiterer Risikofaktor ist der Kontakt zu MRSA-Trägern im häuslichen Bereich; bei entsprechend engem Umgang ist hier im Zeitraum einiger Wochen von einer hohen Übertragungsrate von bis zu 50% auszugehen^[44].

MRSA-Risikopatienten sind solche mit^[9]

- chronischer Pflegebedürftigkeit
- liegendem Katheter wie Harnblasenkatheter, PEG-Sonde
- Dialysepflichtigkeit
- Hautulcus/Gangrän/chronischen Wunden/tiefen Weichteilinfektionen
- im Ausland dialysierte oder dort länger als 24 Stunden hospitalisierte bzw. chirurgisch behandelte oder mit Drainage oder Katheter versorgte Patienten (außer Dänemark, die Niederlande, Slowenien)
- Patienten nach Verlegung aus anderen Krankenhäusern
- vorherige stationäre Aufenthalte des Patienten innerhalb der letzten drei Monate in anderen Krankenhäusern (sofern kein Test mit negativem Befund)
- Patienten aus Ländern mit hoher MRSA-Prävalenz
- Wiederaufnahme mit bekannter MRSA-Anamnese
- Beschäftigte aus Schweinemastbetrieben

Das Robert-Koch-Institut empfiehlt ein Screening auf MRSA bei Vorliegen von zwei Risikofaktoren. Einige Kliniken, wie beispielsweise das Universitätsklinikum Greifswald, haben sich wegen der MRSA-Zunahme dazu entschieden, bereits bei nur einem Risikofaktor zu screenen^[9].

1.2.5 MRSA-Nachweis

In der Regel ist der Nachweis von *S. aureus* unproblematisch^[45]. Allerdings ist es für ein sicheres Erkennen einer Methicillin- oder Oxacillin-Resistenz nötig, zusätzliche Testverfahren durchzuführen^[45]. Der Nachweis ist zum einen über Kulturverfahren und zum anderen über molekularbiologische Verfahren möglich, die in erster Linie auf der Amplifikation spezifischer Genomkompartimente basieren, wie beispielsweise die Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR)^[10]. Welchem Nachweisverfahren in Hinblick auf seine Sensitivität, Spezifität sowie entstehende Kosten und die Zeit bis zur Lieferung des Ergebnisses der Vorzug zu geben ist, wird kontrovers diskutiert und hängt letztlich immer von der jeweiligen klinischen Fragestellung und Situation ab^[45]. Ferner ist es möglich die jeweiligen MRSA-Isolate einer Genotypisierung zu unterziehen, was dazu beitragen kann, Infektionsketten aufzudecken^[38].

1.2.6 Hygienemaßnahmen, Sanierung und Behandlung bei MRSA-positiven Patienten

Ziel ist es, durch Eingangsscreenings MRSA-kolonisierte oder -infizierte Patienten frühzeitig zu entdecken. Dafür sollten vor der stationären Aufnahme Abstriche entnommen werden. Dies gilt vor allem für die bereits erwähnten Patienten mit einem erhöhten Risiko^[38]. Eine frühzeitige Erkennung von MRSA durch Screening-Untersuchungen ist Grundlage für präventive Hygienemaßnahmen und die baldige Therapieeinleitung^[58]. Diese Maßnahmen setzen sich aus Barrieremaßnahmen zur Verhinderung einer weiteren Übertragungen, der adäquaten Wundbehandlung und der MRSA Sanierung zusammen^{[58], [47]}. Die Barrieremaßnahmen sollten bereits bei Verdacht prophylaktisch begonnen werden. Sie können im Falle eines negativen Screening-Ergebnisses wieder eingestellt werden, oder wenn - frühestens drei Tage nach Abschluss der Behandlung - drei aufeinander folgende MRSA-negative Abstriche den Sanierungserfolg bestätigen^{[58], [54]}.

Barriere- und Hygienemaßnahmen ^{nach [54], [38]}

- Isolierung des MRSA-positiven Patienten
- Händedesinfektion vor und nach jedem Patientenkontakt
- Tragen von Einmalhandschuhen, Mundschutz und eines Schutzkittels, welche vor Betreten des Patientenzimmers anzulegen sind und nach dem Verlassen des Patientenzimmers in der Schleuse bzw. im Zimmer selbst entsorgt werden
- Verwendung fest verschlossener Wäsche- und Müllsäcke
- Geschirrspülautomat mit einer Betriebstemperatur > 60°C.. Sofern vorhanden, chemisch-thermische Desinfektion mit Gewerbegeschirrspüler; alternativ Verwendung von Einmalgeschirr.
- Geräte und Hilfsmittel Patienten bezogen verwenden. Sofort nach Gebrauch desinfizieren
- Mindestens tägliche Desinfektion aller patientennaher Flächen und sofortige Desinfektion nach offenkundiger Kontamination

Sanierungsmaßnahmen

Die Sanierung erfolgt über einen Zeitraum von mindestens drei bis fünf Tagen. Anschließend folgt eine Sanierungspause von drei Tagen. Danach werden an drei Tagen infolge Kontrollabstriche entnommen^{[54], [38]}. Es ist dabei zu beachten, dass unter MRSA-wirksamer systemischer Antibiose Abstriche nicht aussagekräftig sind und in diesem Fall erst zwei Tage

nach Absetzen mit den Kontrollabstrichen begonnen werden sollte^{[1], [38]}. Bei einer nasalen MRSA-Besiedelung ist zur Sanierung die Applikation von Mupirocin-Nasensalbe dreimal täglich über einen Zeitraum von mindestens fünf Tagen in beiden Nasenvorhöfen Mittel der Wahl^[22]. Bei Mupirocinresistenz können alternativ Präparate mit antiseptischem Wirkstoff oder andere lokal wirksame Antibiotika eingesetzt werden, beispielsweise Bacitracin^[58]. Zur Dekontamination der Mundhöhle sollte nach dem Zähneputzen der Mundraum mit einer antiseptischen Lösung ausgespült werden, hierzu eignen sich beispielsweise Octenidol oder Chlorhexidin 0,12%^[3]. Im Falle einer Hautbesiedlung sind antiseptische Seifen und Lösungen, z.B. auf der Basis von Polyhexamid, Octenidin, Chlorhexidin, zur Ganzkörperwaschung unter Einbeziehung der Haare anzuwenden^{[58], [38], [22]}. Zur Behandlung der Wunden kann bei kleinen Hautläsionen (< 3 cm²) lokale Mupirocinsalbe angewendet werden. Bei großen Wunden besteht die Gefahr der Resistenzentwicklung; hier eignet sich beispielsweise Octenidin als Antiseptikum. Auch hier ist die Anwendung dreimal täglich durchzuführen^[54]. Um eine Rekolonisierung zu vermeiden, sind während der Sanierungszeit täglich Bettwäsche, Bekleidung, Zahnbürsten, etc. auszutauschen^{[58], [38]}. Gegenstände des persönlichen Bedarfs sollten täglich desinfizieren oder ausgetauscht werden^{[58], [38]}.

Systemische Therapie

Vor Beginn einer systemischen Therapie ist zu unterscheiden, ob es sich um eine Kolonisation mit MRSA oder eine Infektion handelt. Für eine systemische Therapie bei einer Infektion mit MRSA steht in erster Linie die Substanzgruppe der Glykopeptide, vor allem Vancomycin^[38] oder Teicoplanin^[44] zur Verfügung. Es ist zu bedenken, dass diese nicht vollständig gewebeängig sind. Aus diesem Grund ist, insbesondere bei Befall von Knochen oder Weichteilen, die Kombination mit weiteren staphylokokkenwirksamen Substanzen wie Rifampicin oder Fosfomycin notwendig^[38].

Neuere Reserveantibiotika für den grampositiven Bereich, inklusive MRSA, sind Linezolid und Quinupristin/Dalfopristin^[25]. Diese zeigen, ebenso wie Daptomycin, in vitro Aktivität gegen VRSA^[42]. Derzeit ist Daptomycin zur Behandlung komplizierter Infektionen der Haut und Hautweichteile aufgrund von MRSA zugelassen^[44]. Die Therapiedauer sollte bei allen Substanzen im Falle von schweren Infektionen nicht weniger als drei Wochen betragen, da es ausgehend von Mikroabszessen nicht selten zu Rezidiven kommen kann^[44]. Eine systemische antibiotische Therapie zur Sanierung einer Kolonisation von Haut- oder Schleimhaut ist nicht sinnvoll, da eine pharmakokinetisch wirksame Konzentration des Antibiotikums in diesem Bereich bei der üblichen oralen Dosis nicht erreicht wird und eine weitere

Resistenzentwicklung aufgrund eines erhöhten Selektionsdrucks eher noch verstärkt wird^[38],^[44]. Dennoch kann die systemische Antibiotikatherapie den Erreger vorläufig unterdrücken und so zu falsch negativen Abstrichergebnissen führen^[38].

1.2.7 Prognose

Leider gelingt eine nachhaltige Sanierung des Trägerstatus nur bei einem Teil der Patienten^[44]. Im Anschluss an eine Sanierung besteht, insbesondere bei Patienten mit persistierenden Wunden, das Risiko einer Rebesiedelung^[32]. Diese lässt sich bei Teilen der Patienten auch nach initial erfolgreicher Sanierung im Verlauf nachweisen^[32]. Regelmäßige Verlaufskontrollen sind also bei allen Patienten mit anamnestisch bekannter MRSA-Besiedelung oder -Infektion wesentlich und sollten gerade vor jeder Neuaufnahme durchgeführt werden^[32].

1.2.8 Prävention

Die wichtigste Prävention gegen eine Übertragung von MRSA sind die intensiv angewandten Hygienemaßnahmen im Krankenhaus. Diese könnten in der Mehrzahl der Fälle ausreichen um eine Verbreitung zu verhindern^[38]. Eine hohe Handdesinfektions-Compliance korreliert laut einiger Studien direkt mit einer niedrigen MRSA-Übertragungsrate^[38]. Medizinisches Personal sollte einem konsequenten Screening unterzogen werden und im Falle eines positiven MRSA-Nachweises nicht eingesetzt werden^[9].

In den Fällen, in denen ein Screening vor der stationären Aufnahme nicht möglich ist -beispielsweise bei einem Notfall- ist es sinnvoll, bei Risikopatienten prophylaktisch Barrieremaßnahmen durchzuführen^[38],^[58]. Zudem müssen der Patient und dessen Angehörige ausführlich über die MRSA-Infektion bzw. -Kolonisation sowie die daraus resultierenden Konsequenzen aufgeklärt werden^[38]. Ferner gilt es selbstverständlich, den jeweiligen Hausarzt sowie eventuelle weiterbehandelnde Ärzte über den MRSA-Status des gemeinsamen Patienten zu informieren^[38]. Eine weitere Maßnahme ist der möglichst erregerspezifische, gezielte Einsatz von Antibiotika, welcher letztlich zu einem verminderten Selektionsdruck führen und damit eine Senkung der MRSA-Kolonisationsrate begünstigen kann^[38]. Das intensive Screening kann auch aus ökonomischer Perspektive laut Kosten-Nutzen-Analysen sinnvoll sein^[38]. Es führt zur Senkung des MRSA-Übertragungsrisikos und in der Folge zu weniger MRSA Infektionen^[38]. Die Mehrkosten setzen sich aus den Kosten für

Isolierungsmaßnahmen, längeren stationären Aufenthalten, zusätzliche Kosten für die Therapie und Diagnostik zusammen^{[28], [38]}.

1.2.9 MRSA außerhalb des Krankenhauses

Seit dem Auftreten von MRSA außerhalb des Krankenhauses ist es sinnvoll, zwischen community acquired MRSA (ca-MRSA) und hospital-acquired MRSA (haMRSA) zu differenzieren^[60]. Es wird ferner zwischen in einer stationären Einrichtung erworbenen und durch Patienten wieder ins Krankenhaus zurückgebrachten (hospital acquired community associated, hca-MRSA) und MRSA von Masttieren (livestock associated, la-MRSA) unterschieden^[56].

Die Zahl der MRSA-Infektionen außerhalb des Krankenhauses hat erst in den vergangenen Jahren begonnen zu steigen^[57]. Bei den betroffenen Patienten bestehen anamnestisch keine direkten Kontakte zu stationären Krankenhauseinrichtungen und keine Risikofaktoren vor der MRSA-Erstdiagnose^[38]; man spricht hier von community acquired MRSA (ca-MRSA)^[57].

Diese besitzen neben einer mecA-vermittelten Methicillin-/Oxacillinresistenz oftmals nur noch eine weitere Resistenzeigenschaft; häufig gegen Makrolide oder Chinolone^[50]. Außerdem besitzen sie das lukS-lukF-Gen, welches die Fähigkeit zur Bildung von Panton-Valentin-Leukzidin kodiert^[59].

Zunächst wurde ca-MRSA bei den Ureinwohnern Nordamerikas und Australiens isoliert, später aber auch bei ambulanten Patienten gefunden. Im deutschen Raum seien sie derzeit noch von untergeordneter Bedeutung^[38], aber auch hier ist die Tendenz eher steigend: Im Jahr 2005 zeigten 1,52% der beim RKI eingesandten MRSA für ca-MRSA typische Merkmale, 2006 waren es bereits 2,7% der Isolate^[60]. Die 23 in Deutschland bisher nachgewiesenen ca-MRSA entsprachen in ihren Merkmalen den bereits in der Schweiz und in Frankreich beschriebenen Isolaten^[59].

1.2.10 MRSA bei Haus- und Nutztieren

In den letzten fünf Jahren wurde vermehrt über ein Auftreten von MRSA-Infektionen bei Haus- und Nutztieren berichtet^[60]. Allerdings ist der genaue Zusammenhang zwischen den MRSA-Infektionen bei Mensch und Tier und einer eventuellen Übertragung untereinander noch nicht vollständig geklärt. Es liegen aber bereits einige Forschungsergebnisse vor^[60].

Isolate der Kleintierklinik der Veterinärmedizinischen Hochschule in Hannover zeigten beispielsweise Merkmale, die der klonalen Linie ST₂₂ des in Niedersachsen am häufigsten nachgewiesenen haMRSA entsprechen^[60]. Hier wird vermutet, dass Kreuzinfektion zwischen den MRSA-Stämmen aus dem Krankenhaus und den Haustieren stattfinden^[29].

Außerdem konnte ein in der Schweinezucht in den Niederlanden häufiger MRSA der Linie ST₃₉₈ als Infektionserreger und Besiedeler bei Menschen in der näheren Umgebung nachgewiesen werden^[60]. Zudem wurde von einem Fall in Bayern berichtet, bei dem es bei einer Pflegekraft zur wiederholten MRSA-Rebesiedelung nach Anwendung eines Mupirocin-Präparates kam. Der Grund hierfür war die MRSA-Besiedelung der Hauskatze mit einem Subklon (Typ t003) des Rhein-Hessen-Stammes. Im Anschluss habe man neben der Pflegekraft auch die Katze einer Sanierung unterzogen, was nun zum Erfolg führte^[29].

1.3 Fragestellung und Zielsetzung

In der folgenden Studie sollen eine Reihe von Fragestellungen untersucht werden.

Eine davon ist die Prüfung definierter Faktoren als Prädiktoren für die Besiedelungen oder Infektionen mit MRSA bei Diabetikern mit Diabetischem Fußsyndrom.

Dabei wurden als Prädiktoren untersucht: die Art der Behandlung und Betreuung der Patienten, ein möglicher Zusammenhang zwischen häufiger Hospitalisierung und MRSA-positivem Befund, die Einstufung des Allgemeinzustandes nach Nortonskala, die Versorgung und Wohnsituation der Patienten, MRSA-positive Befunde bei Bewohnern von Wohn- und Pflegeheimen, die aktuelle Behandlung des Diabetes mellitus inklusive der Bestimmung des HbA1c in der MRSA-Gruppe und der Kontrollgruppe. Des Weiteren wurden die Bedeutung des Body Mass Index (BMI) und das Vorliegen einer positiven Familienanamnese in Bezug auf Diabetes mellitus untersucht. Ferner wurden das Auftreten MRSA-positiver Personen im näheren Umfeld der untersuchten Patienten, vorangegangene positive Nachweise auf MRSA beim Patienten selbst sowie die Haltung von Tieren in Zusammenhang mit der MRSA-Besiedelung als Prädiktoren untersucht.

Eine weitere Fragestellung war die Abhängigkeit der Wundheilung von der MRSA-Besiedelung. Hierzu wurden die Wundfläche, die Wagner-Klassifikation und die Anzahl der Wunden erhoben.

Des Weiteren sollte die Häufigkeit des Nachweises an den Prädilektionsstellen Nase/Rachen, Haut und Wunde untersucht werden, ebenso wie der Erfolg von Sanierungsmaßnahmen bei MRSA-Besiedelung mit topischen Antibiotika und Antiseptika.

Dabei sollte dokumentiert werden, womit die Wundreinigung erfolgte und welche weiteren Faktoren neben dem MRSA-Status einen Einfluss auf die Wundheilung nahmen.

2. Material und Methoden

2.1 Studienaufbau

Bei der vorliegenden Studie wurden Patienten, die im Zeitraum von Juli 2006 bis November 2007 in der Diabetesklinik Bad Nauheim stationär und/oder ambulant behandelt wurden, bezüglich der Ein- und Ausschlusskriterien zur Aufnahme in die Untersuchungs- oder die Kontrollgruppe geprüft. Bei allen Patienten lag ein diagnostisch gesicherter Diabetes mellitus und ein Diabetisches Fußsyndrom vor. Die Patienten der Untersuchungsgruppe wiesen alle zusätzlich eine Kolonisation/Infektion mit MRSA in mindestens einem der folgenden Bereiche auf: Haut, Nase/Rachen, Wunde. Die Patienten der Kontrollgruppe waren negativ auf MRSA getestet (siehe Tabelle 2.1, Tabelle 2.2). Die in die Studie aufgenommenen Patienten wurden ambulant, stationär oder sowohl stationär als auch ambulant behandelt.

In der MRSA-Gruppe wurden alle im angegebenen Zeitraum behandelten Patienten mit MRSA-positivem Nachweis erfasst. Die Patienten der Kontrollgruppe wurden nach dem Zufallsprinzip ausgewählt. An nach einem festen Schema wechselnden Wochentagen wurden alle stationär und ambulant behandelten Patienten erfasst, welche den Einschlusskriterien der Kontrollgruppe entsprachen.

Tabelle 2.1 Kriterien der MRSA-Gruppe

Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien zur Aufnahme in die MRSA-Gruppe (MRSA-positiv)

Einschlusskriterien zur Aufnahme in die MRSA-Gruppe	Ausschlusskriterien zur Aufnahme in die MRSA-Gruppe
MRSA-positiver Abstrichbefund im Bereich: Haut und/oder Nase/Rachen und/oder Wunde	MRSA-Anamnese negativ
Diabetisches Fuß Syndrom und Diabetes mellitus	Kein Diabetisches Fuß Syndrom, kein Diabetes mellitus
Ambulante und/oder stationäre Behandlung in der Diabetesklinik Bad Nauheim	Keine Behandlung in der Diabetesklinik Bad Nauheim

Tabelle 2.2 Kriterien der Kontrollgruppe

Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien zur Aufnahme in die Kontrollgruppe (MRSA-negativ)

Einschlusskriterien zur Aufnahme in die Kontrollgruppe:	Ausschlusskriterien zur Aufnahme in die Kontrollgruppe:
MRSA-Anamnese negativ	MRSA-positiver Abstrichbefund im Bereich: Haut und/oder Nase/Rachen und/oder Wunde
Diabetisches Fuß Syndrom und Diabetes mellitus	Kein Diabetisches Fuß Syndrom, kein Diabetes mellitus
Ambulante und/oder stationäre Behandlung in der Diabetesklinik Bad Nauheim	Keine Behandlung in der Diabetesklinik Bad Nauheim

Die Patienten wurden nach intensiver Aufklärung und auf ihr Einverständnis hin anhand eines für die Studie konzipierten Fragebogens befragt. Dabei wurde der Datenschutz gewährleistet, indem jedem Patienten nach dem Zufallsprinzip eine 10-stellige Identifikations-Nummer (ID-Nummer) zugeteilt wurde, anhand derer er für die Folgerhebungen identifiziert werden konnte. Im Anschluss an die Erstbefragung wurden bei jedem Patienten über ein halbes Jahr im Abstand von einem Monat die aktuellen Daten bezüglich Wundheilungsverlauf und MRSA-Status dokumentiert, so dass der Heilungsverlauf über 6 Monate beobachtet werden konnte. Bei den ambulanten Patienten wurde der Erstkontakt als Beginn für die anschließende Verlaufbeobachtung festgelegt. Für die stationären Patienten und die ambulant-stationären Patienten wurde der stationäre Behandlungstermin als Ausgangspunkt für die Verlaufsbeobachtung gewählt. Sowohl die stationäre als auch die ambulante Behandlung umfassten unter anderem ein professionelles Wundmanagement und eine Optimierung der Diabetes-Therapie.

2.1.1 Maßnahmen bei positivem MRSA-Befund

Die Patienten der MRSA-Gruppe wurden entsprechend den Hygienerichtlinien der Diabetesklinik Bad Nauheim isoliert und je nach ärztlicher Indikationsstellung gemäß eines etablierten Pflegestandards einer Sanierungsbehandlung unterzogen. Die Sanierung erfolgte in der Diabetesklinik Bad Nauheim über einen Zeitraum von fünf Tagen. Der Patient wurde einmal täglich einer Ganzkörperwaschung mit Skinsan scrub® unterzogen, bei der auch die Haare mit einbezogen wurden. Dreimal täglich wurde die Mundhöhle mit der antiseptischen Lavasept Lösung/ Hexoral® ausgespült. Zur Sanierung der Nasenschleimhaut wurde drei Mal täglich Turixin® verwendet. Die Wunden wurden mit Lavasept® versorgt. Im Anschluss folgte ein abstrichfreies Intervall von drei Tagen. Danach wurden an drei aufeinander folgenden

Tagen Kontrollabstriche entnommen. Für die ambulante Behandlung galt, dass alle MRSA-positive Patienten an einem bestimmten Wochentag einbestellt wurden, um das Übertragungsrisiko möglichst gering zu halten.

2.2 Datenerhebung

Die Befragung erfolgte entweder in der Ambulanz oder auf der Station der Diabetesklinik Bad Nauheim. Alle Teilnehmer der Studie wurden intensiv über Ziel und Sinn der Befragung sowie die Anonymität der zu erhebenden Daten aufgeklärt und gaben ihr Einverständnis.

Das Ausfüllen der Bögen wurde bei den MRSA-positiven Patienten durch die Doktorandin selbst übernommen, um eine eventuelle Kontamination durch den Patienten und das Ausschleppen von Keimen über die Fragebögen aus dem Patienten- bzw. Behandlungszimmer zu vermeiden. Um die Gleichheit zwischen MRSA- und Kontrollgruppe nicht zu gefährden, wurden die Bögen für die Kontrollgruppe ebenfalls durch die Doktorandin ausgefüllt.

Anschließend erfolgte eine mindestens 6-monatige Verlaufsbeobachtung mit monatlicher Dokumentation des Wundheilungsverlaufs, des HbA1c-Wertes und des MRSA-Status.

Fragebogen 1: Erstbefragung

Der erste Fragebogen dient der Ersterhebung. Er umfasste sowohl offene als auch geschlossene Fragen. Es wurden zum einen der MRSA- und Wundstatus erhoben und zum anderen eine Reihe persönlicher Risikofaktoren im Zusammenhang mit Diabetes mellitus, dem DFS und einer MRSA-Besiedelung erfasst.

Zunächst wurden zur Orientierung im zeitlichen Verlauf Befragungsdatum und Termine der stationären oder ambulanten Behandlung aufgenommen.

Zur Kollektivbeschreibung wurden Alter, Geschlecht und das Vorliegen assoziierter Erkrankungen in den Untersuchungsgruppen erfragt. Die Art der Behandlung -ambulant, stationär oder beides- wurde dokumentiert.

Es sollten definierte Faktoren als Prädiktoren für die Besiedelung oder Infektion mit MRSA bei Diabetikern mit diabetischem Fußsyndrom geprüft werden. Dazu wurde die Anzahl der stationären Behandlungen in den letzten 12 Monaten dokumentiert. Hiermit sollte einem eventuellen Zusammenhang zwischen häufiger Hospitalisierung und MRSA-Befall nachgegangen werden^[38].

Im nächsten Block wurde die modifizierte Nortenskala aufgenommen. Die modifizierte Nortenskala umfasst neun Parameter. Dazu zählten Kooperationsbereitschaft, Alter,

Hautzustand, Zusatzerkrankungen, Körperbau, geistiger Zustand, Aktivität, Beweglichkeit und Inkontinenz. Es konnten pro Parameter Punktzahlen von eins bis vier vergeben werden. Die Punktzahl vier steht dabei für nicht pathologische Befunde, beispielsweise eine volle Kooperationsbereitschaft seitens des Patienten oder einen gesunden Zustand der Haut. Die Punktzahl eins beschreibt einen schlechten Zustand des Patienten, beispielsweise keinerlei Kooperationsbereitschaft. Die Höchstpunktzahl liegt bei 36 und spricht für einen Patienten in gutem Allgemeinzustand. Die Mindestpunktzahl beträgt 9 und spricht für einen sehr schlechten Allgemeinzustand. In dieser Studie diente die Nortonskala der Einschätzung des körperlichen und geistigen Zustandes des Patienten. Die Nortonskala dient aber auch der Bestimmung des Risikos für Dekubitus. Ein erhöhtes Dekubitusrisiko liegt definitionsgemäß bei einer Punktzahl unter 25 vor.

Ferner wurde die aktuelle Wohn- und Versorgungssituation dokumentiert. Hier sollte zum einen ein eventueller Unterschied zwischen Patienten, die sich in Betreuung durch ambulante Pflege oder in einem Pflegeheim befinden und solchen, die sich selbstständig versorgen oder durch Angehörige versorgt werden, bezüglich des Wundheilungsverlaufs und des MRSA-Status untersucht werden. Zum anderen sollte in Hinblick auf die steigende Prävalenz von MRSA in Alten- und Pflegeheimen^[53] der Frage nach einem möglicherweise erhöhten Kolonisations- oder Infektionsrisiko der Bewohner nachgegangen werden.

Zudem wurden Daten zur Anamnese des Diabetes mellitus erhoben. Hierzu gehörten der Zeitpunkt der Erstdiagnose, der Diabetes-Typ, der aktuelle HbA1c sowie die derzeitige Behandlung und die Dauer einer eventuellen Insulintherapie.

Der BMI wurde ermittelt und nach einer positiven Familienanamnese hinsichtlich des Diabetes mellitus gefragt. Hier war von Interesse, ob es zu einer eventuellen Sensibilisierung im Umgang mit der Erkrankung im Fall von ebenfalls betroffenen Angehörigen kam.

Es wurde nach MRSA-positiven Personen im näheren Umfeld sowie eigenen vorangegangenen MRSA-positiven Befunden gefragt.

Außerdem wurde die Frage nach der Haltung von Haustieren gestellt. Der Zusammenhang zwischen den MRSA-Infektion bei Mensch und Tier und einer eventuellen Übertragung untereinander ist noch nicht vollständig geklärt^[60]; es sollte ein möglicher Zusammenhang zwischen therapierefraktärer MRSA-Besiedelung und der Haltung von Haustieren untersucht werden.

Im nächsten Block wurde der aktuelle MRSA-Status erhoben und die Häufigkeitsverteilung der MRSA-Besiedelung an den Orten Wunde, Nase/Rachen und Haut anhand der Abstrichergebnisse dokumentiert. Gleiches galt für eventuelle Sanierungsmaßnahmen und

deren Erfolg. Ferner wurde der Zeitraum seit der MRSA-Erstdiagnose dokumentiert und die Patienten hinsichtlich eventueller stationärer Aufenthalte in der Vorgeschichte befragt.

Schließlich wurde der Zeitraum seit Bestehen des DFS erhoben sowie dessen aktuelle Behandlung, die Anzahl der Wunden sowie die Klassifikation nach Wagner (siehe Tabelle 1.2) und die Wundfläche.

Fragebogen 2 Verlaufsbeobachtung Status einen bis sechs Monat nach dem Erstkontakt

Der Fragebogen zwei diente der Verlaufsbeobachtung über 6 Monate. Er wurde bei jeder monatlichen Nachbefragung erneut ausgefüllt. Der Patient wurde zunächst wieder über seine ID-Nummer zugeordnet. Anschließend wurden der aktuelle MRSA-Status an Nase/Rachen, Wunde und Haut erfasst, ebenso der aktuelle HbA1c sowie Daten zur Wunde. Dazu zählten die aktuelle Wundanzahl, die Wundbehandlung, die Wagnerklassifikation und die Wundfläche.

2.3 Erstellung der Fragebögen und Datenerhebung mit dem web-basierten Tool ArXepi

Die Fragebögen wurden mittels ArXepi erstellt. ArXepi/Quaerito ist ein spezielles Dokumentationsprogramm des Institutes für Hygiene und Umweltmedizin des Universitätsklinikums Gießen. Es dient der Erstellung, Verwaltung und Durchführung von Umfragen und deren Ergebnissen. Die Daten wurden durch einen zuvor durch den Projektleiter festgelegten Katalog verschlüsselt. Eingabefehler bei der manuellen Verschlüsselung sollen so reduziert werden. Bei geschlossenen Fragen wurden die Fragen und die entsprechenden Antwortmöglichkeiten vorab festgelegt und direkt kodiert, beispielsweise 1=Ja, 0=Nein. Beim Ausfüllen eines fertigen Fragebogens in Form eines so genannten Webformulars waren Antwortfelder z.B. mit „Ja“ oder „Nein“ anzukreuzen. Das Programm speicherte direkt die entsprechend vorgegebene Kodierung ab. Ferner konnten vorab für die einzelnen Parameter genaue Vorgaben erstellt werden: Beispielsweise war die Angabe der Körpergröße in Metern mit zwei Stellen hinter dem Komma zu tätigen; wurde die Eingabe nur mit einer Stelle getätigt, so wies das Programm auf diesen Fehler hin und nahm den unkorrekt eingegebenen Wert nicht an. So sollten Fehl- oder Doppeleingaben vermindert werden. War ein Erhebungsinstrument beendet, wurde das entsprechende Webformular abgeschlossen und konnte nicht erneut geöffnet werden. Eine nachträgliche Veränderung der einmal erhobenen Daten war nicht möglich.

Neben der Archivierung auf dem jeweiligen Rechner konnten die Daten über eine Internetverbindung zusätzlich auf dem Masterserver gespeichert werden. Die Patienten wurden mittels einer 10-stelligen ID-Nummer anonymisiert. Diese enthielt eine interne Prüfziffer und wurde ebenfalls von ArXepi generiert.

2.4 Auswertung der Daten

Nach Abschluss sämtlicher Erhebungen erfolgte die Übertragung der kodierten Daten in die SPSS[®]-Version 15.0 für Windows zur weiteren Analyse und Auswertung. Die Abkürzung SPSS[®] steht für „Superior Performing Software Systems“. Es handelt sich dabei um ein Programmpaket zur statistischen Auswertung und Analyse sowie zur graphischen Darstellung von Daten.

In Form einer deskriptiven Statistik wurden für die einzelnen Kollektive die absoluten und relativen Häufigkeiten sowie der Mittelwert mit Standardabweichung und der Median bestimmt. Außerdem wurden Kreuztabellen zur Berechnung von Unterschieden zwischen den Kollektiven herangezogen. Hier wurde der Chi-Quadrat Test nach Pearson mit dem exakten Test nach Fisher verwendet. Alle p-Wert-Angaben beziehen sich auf die 2-seitige Exakte Signifikanz.

Mit SPSS[®] wurden zur Darstellung der Gruppenunterschiede und Gruppengemeinsamkeiten Box-Whisker-Plots erstellt. Ferner diente SPSS[®] der Erstellung einer logistischen Regressionsanalyse für die Variable Wundheilung anhand der Wundfläche und die beiden Parameter MRSA-Status und HbA1c sowie der Erstellung von Graphiken und Diagrammen. Hierfür wurde ergänzend die Excel[®] Version für Windows XP genutzt. Die Datenanalyse hat explorativen Charakter.

Zur Literaturverwaltung und der Erstellung des Literaturverzeichnisses wurde End Note[®] X3 für Windows verwendet.

3. Ergebnisse

3.1 Kollektivbeschreibung

3.1.1 Alters- und Geschlechtsverteilung

Insgesamt konnten 110 Patienten in die Studie aufgenommen werden, davon 41 (37,3%) weibliche und 69 (62,7%) männliche Patienten. Das Durchschnittsalter betrug zum Erhebungszeitpunkt im Mittelwert 66,81 Jahre mit einer Standardabweichung (STABW) von $\pm 10,56$ Jahren; Median 66 Jahre. Davon waren 11 Patienten an Diabetes mellitus Typ I und 99 an Diabetes mellitus Typ II erkrankt.

In der MRSA-Gruppe befanden sich 34 (30,9%) MRSA-positive Patienten, davon 14 (41,2%) Frauen und 20 (58,8%) Männer. Im Mittel lag das Durchschnittsalter bei 67,26 Jahren STABW: $\pm 10,85$ Jahre; Median 68 Jahre. Vier (11,8%) Patienten waren an Diabetes mellitus Typ I und 30 (88,2%) an Typ II erkrankt. Von den MRSA-positiven Patienten wurden 17 (50,0%) einer Sanierung unterzogen.

Die Kontrollgruppe umfasste insgesamt 76 (69,1%) Patienten (27 weiblich, 49 männlich). Das Durchschnittsalter lag im Mittel bei 66,61 Jahren STABW: $\pm 10,5$ Jahre, es betrug im Median 66 Jahre. 7 (9,2%) Patienten waren an Diabetes mellitus Typ I und 69 (90,8%) an Typ II erkrankt. Abbildung 3.1 zeigt das Durchschnittsalter beider Gruppen im Vergleich.

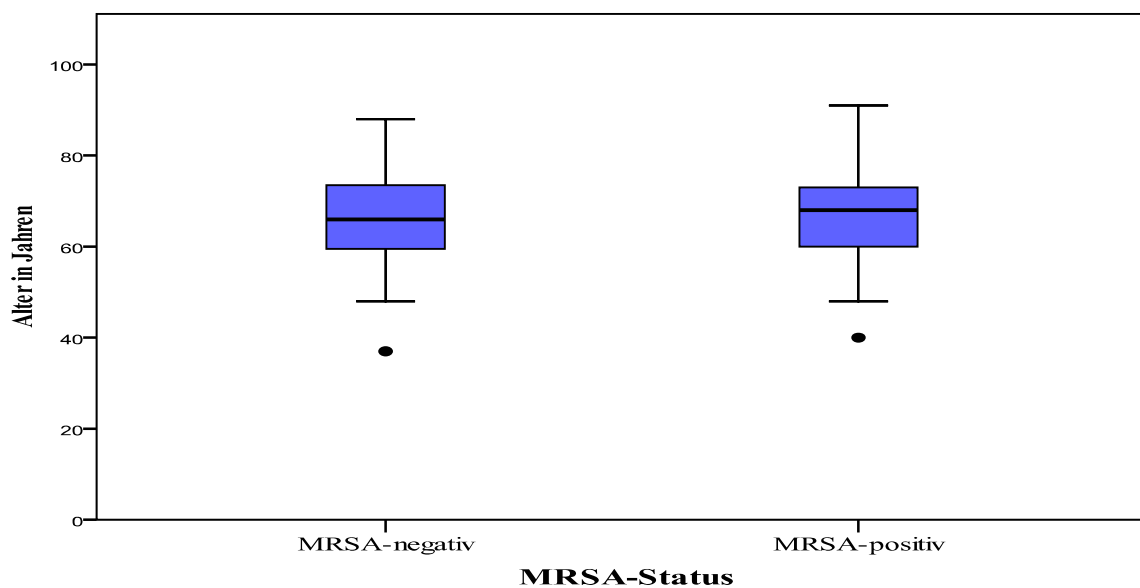


Abbildung 3.1 Altersverteilung des Untersuchungskollektivs in Jahren

Altersvergleich der MRSA-Gruppe (MRSA-positiv) und der Kontrollgruppe (MRSA-negativ) zum Zeitpunkt des Erstkontaktes, dargestellt als Box-Whisker Plot.

3.1.2 Assoziierte Erkrankungen

Alle in die Studie aufgenommenen Patienten waren an einem Diabetischen Fuß Syndrom (DFS) erkrankt, welches im Mittelwert seit 2,91 Jahren (STABW:± 3,26 Jahre) bestand. In der MRSA-Gruppe war das DFS im Mittel seit 2,76 Jahren bekannt (STABW:± 2,40 Jahre), in der Kontrollgruppe seit 2,99 Jahren (STABW:± 3,60 Jahre). Im Mittelwert bestand der Diabetes mellitus seit 17,15 Jahren (STABW:± 10,29 Jahre), seit 16,68 Jahren (STABW:± 8,62 Jahre) bei den Patienten mit einem positiven Nachweis auf MRSA (MRSA-Gruppe) und seit 17,86 Jahren (STABW:± 10,99 Jahre) bei den Patienten mit negativem MRSA-Nachweis (Kontrollgruppe) (vgl. Abb. 3.2).

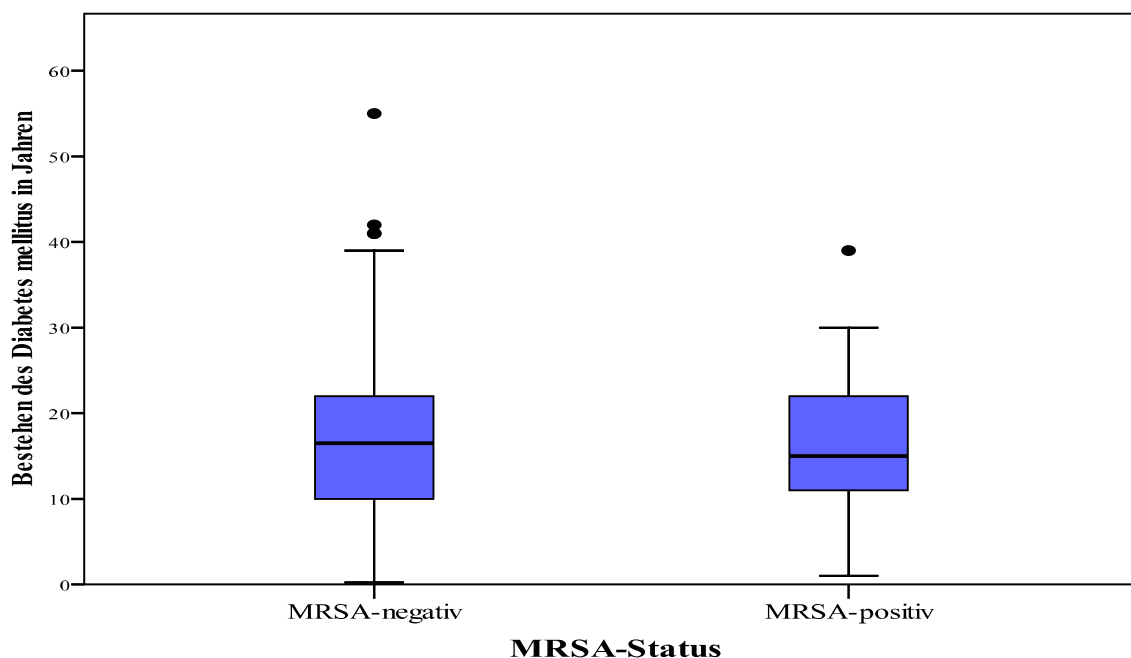


Abbildung 3.2 Bestehen des Diabetes mellitus in Jahren

Bestehen des Diabetes mellitus in Jahren im Vergleich in der MRSA-Gruppe (MRSA-positiv) und der Kontrollgruppe (MRSA-negativ) zum Zeitpunkt des Erstkontaktes, dargestellt als Box-Whisker Plot.

Im Weiteren soll auf das Auftreten ausgewählter Diabetischer Folgeerkrankungen und ihrer Häufigkeitsverteilung eingegangen werden. Die geringste Häufigkeit zeigte der Charcotfuß bei 6 Patienten (5,5%), davon bei 3 (8,8%) Patienten der MRSA-Gruppe und bei 3 (3,9%) Patienten der Kontrollgruppe. Eine Retinopathie wurde bei 52 (47,3%) Patienten diagnostiziert; bei 15 (44,1%) Patienten der MRSA-Gruppe und bei 37 (48,7%) Patienten der Kontrollgruppe. Eine Nephropathie zeigten insgesamt 56 (50,9%) Patienten, 18 Patienten (52,9%) der MRSA-Gruppe und 38 Patienten (50,0%) der Kontrollgruppe. Die häufigste Folgeerkrankung stellte die Polyneuropathie (PNP) dar, welche sich insgesamt bei 93 (84,5%)

Patienten zeigte, 29 (85,3%) Patienten der MRSA-Gruppe und 64 (84,2%) der Kontrollgruppe wiesen eine PNP auf. Die Häufigkeitsverteilung zum Ersterhebungszeitpunkt verdeutlicht Tabelle 3.1. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied ($p < 0,05$) hinsichtlich des Auftretens einer der Folgeerkrankungen in der MRSA-Gruppe bzw. der Kontrollgruppe.

Tabelle 3.1 Folgeerkrankungen

Darstellung der Häufigkeit ausgewählter Folgeerkrankungen in der MRSA-Gruppe und der MRSA-negativen Kontrollgruppe im Vergleich. Angabe der Häufigkeitsraten sowie des 95% Konfidenzintervalls ("exact confidenceinterval method of Clopper and Pearson")

Diabetische Folgeerkrankungen	Gesamtkollektiv N=110	MRSA-Gruppe N=34	Kontrollgruppe N= 76 (MRSA-negativ)
Charcorfuß (95% Konfidenzintervall)	0,55 (5,5%), N=6 (0,02-0,12)	0,88 (8,8%), N=3 (0,02-0,24)	0,39 (3,9%), N=3 (0,08-0,11)
Retinopathie (95% Konfidenzintervall)	0,47 (47,3%), N=52 (0,38-0,57)	0,44 (44,1%), N=15 (0,27-0,62)	0,49 (48,7%), N=37 (0,37-0,60)
Nephropathie (95% Konfidenzintervall)	0,51 (50,9%), N=56 (0,41-0,61)	0,53 (52,9%), N=18 (0,35-0,70)	0,5 (50,0%), N=38 (0,38-0,62)
PNP (95% Konfidenzintervall)	0,85 (84,5%), N=93 (0,76-0,91)	0,85 (85,3%), N=29 (0,69-0,95)	0,84 (84,2%), N=64 (0,74-0,92)

Weiterhin wurde die Häufigkeit folgender Erkrankungen erhoben: arterielle Hypertonie, pAVK, Hyperurikämie und KHK. Bei 93 (84,5%) Patienten war eine arterielle Hypertonie bekannt. In der MRSA-Gruppe bestand bei 31 (91,2%) Patienten eine arterielle Hypertonie, in der Kontrollgruppe bei 82 (81,6%). Eine pAVK wurde bei 52 (47,3%) Patienten diagnostiziert; bei 16 (47,1%) Patienten der MRSA-Gruppe und bei 36 (47,4%) Patienten der Kontrollgruppe. 27 (24,5%) Patienten waren an einer Hyperurikämie erkrankt, 10 (29,4%) der MRSA-Gruppe und 17 (22,4%) Patienten der Kontrollgruppe. Eine KHK lag bei 51 (46,4%) Patienten vor, 16 (47,1%) Patienten der MRSA-Gruppe und 35 (46,1%) der Kontrollgruppe. Einen Überblick über die vorliegenden Erkrankungen zum Erhebungszeitpunkt bei den untersuchten Patienten gibt Tabelle 3.2. Es lag kein statistisch signifikanter Unterschied ($p < 0,05$) hinsichtlich des Auftretens einer dieser Erkrankungen zwischen den Patienten der MRSA-Gruppe und denen der Kontrollgruppe vor.

Tabelle 3.2 Assoziierte Erkrankungen

Darstellung der Häufigkeit ausgewählter assoziierter Erkrankungen in der MRSA-Gruppe und der MRSA-negativen Kontrollgruppe im Vergleich. Angabe der Häufigkeitsraten sowie des 95% Konfidenzintervalls ("exact confidenceinterval method of Clopper and Pearson")

Assoziierte Erkrankungen	Gesamtkollektiv N=110	MRSA-Gruppe N=34	Kontrollgruppe N=76 (MRSA-negativ)
Arterielle Hypertonie (95% Konfidenzintervall)	0,85 (84,5%), N=93 (0,79-0,91)	0,91 (91,2%), N=31 (0,76-0,98)	0,82 (81,6%), N=62 (0,71-0,90)
pAVK (95% Konfidenzintervall)	0,47 (47,3%), N=52 (0,38-0,57)	0,47 (47,1%), N=16 (0,30-0,65)	0,48 (47,7%), N=36 (0,58-0,76)
KHK (95% Konfidenzintervall)	0,46 (46,4%), N=51 (0,37-0,56)	0,47 (47,1%), N=16 (0,30-0,65)	0,46 (46,1%), N=35 (0,36-0,59)
Hyperurikämie (95% Konfidenzintervall)	0,25 (24,5%), N=27 (0,17-0,34)	0,29 (29,4%), N=10 (0,15-0,48)	0,22 (22,4%), N=17 (0,14-0,33)

3.2 Prüfung definierter Faktoren als Prädiktoren für die Besiedelungen oder Infektionen mit MRSA bei Diabetikern mit Diabetischem Fußsyndrom

3.2.1 Behandlung und Betreuung der Patienten

Bei der Behandlung wurde zwischen ambulant, stationär sowie ambulant und stationär behandelten Patienten unterschieden. 38 (34,5%) Patienten wurden ausschließlich ambulant in der Diabetesklinik Bad Nauheim im Erhebungszeitraum behandelt, davon 8 (23,5%) der MRSA-Gruppe und 30 (39,5%) der Kontrollgruppe. 28 (25,5%) Patienten wurden nur stationär behandelt, davon 9 (26,5%) Patienten der MRSA-Gruppe und 19 (25,0%) der Kontrollgruppe. Sowohl stationär als auch ambulant wurden 44 (40,0%) Patienten behandelt. Hiervon gehörten 17 (50,0%) Patienten zur MRSA-Gruppe und 27 (35,5%) Patienten zu der Kontrollgruppe (vgl. Abb. 3.3).

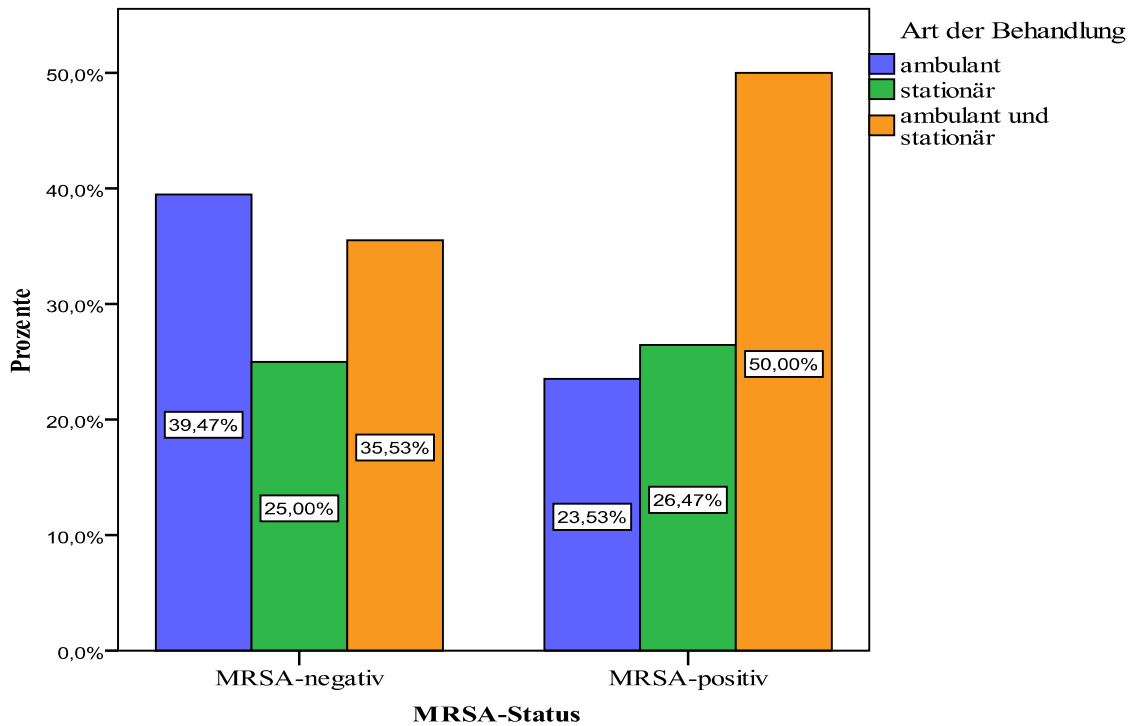


Abbildung 3.3 Behandlung im Erhebungszeitraum

Art der Behandlung im Erhebungszeitraum: ambulant, stationär oder ambulant und stationär im Vergleich in der MRSA-Gruppe (MRSA-positiv) und der Kontrollgruppe (MRSA-negativ), dargestellt als Balkendiagramm.

Die mittlere stationäre Verweildauer lag bei 25,91 Tagen (STABW:± 12,83 Tage), Median 23 Tage (Minimum 7, Maximum 61 Tage). In der MRSA-Gruppe betrug die mittlere stationäre Verweildauer 29,48 Tage (STABW:± 2,91 Tage; Median 24,00 Tage) und in der Kontrollgruppe 24,05 Tage (STABW: ± 12,53 Tage; Median 22,50 Tage). Die mittlere stationäre Verweildauer war also in der MRSA-Gruppe 5,43 Tage länger, als in der Kontrollgruppe $p=0,106$ (vgl.Abb.3.4).

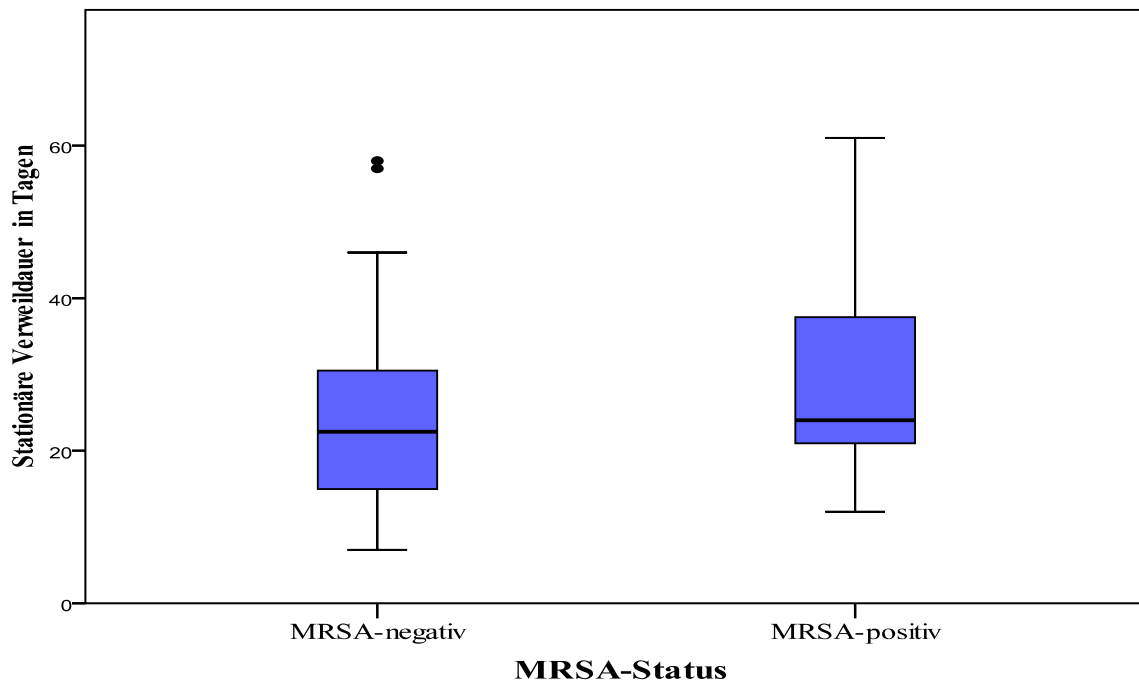


Abbildung 3.4 Stationäre Verweildauer in Tagen

Stationäre Verweildauer in Tagen in der MRSA-Gruppe (MRSA-positiv) und der Kontrollgruppe (MRSA-negativ), dargestellt als Box-Whisker Plot.

Alle befragten Patienten gaben an, regelmäßig ihren Hausarzt aufzusuchen. 28 (25,5%) Patienten waren regelmäßig in anderer Fachärztlicher Behandlung, 10 (29,4%) Patienten der MRSA-Gruppe und 18 (23,7%) der Kontrollgruppe.

3.2.2 Zusammenhang zwischen häufiger Hospitalisierung und MRSA-positivem Befund

In den letzten 12 Monaten befanden sich die Patienten im Mittelwert 2,07-mal in stationärer Behandlung (STABW:± 1,27; Median:2). In der MRSA-Gruppe lag der Mittelwert bei 2,59 (STABW:± 1,28; Median:3), in der Kontrollgruppe lag der Mittelwert bei 1,84 stationären Behandlungen in den letzten 12 Monaten (STABW:± 1,20; Median:2) (vgl. Abb. 3.5).

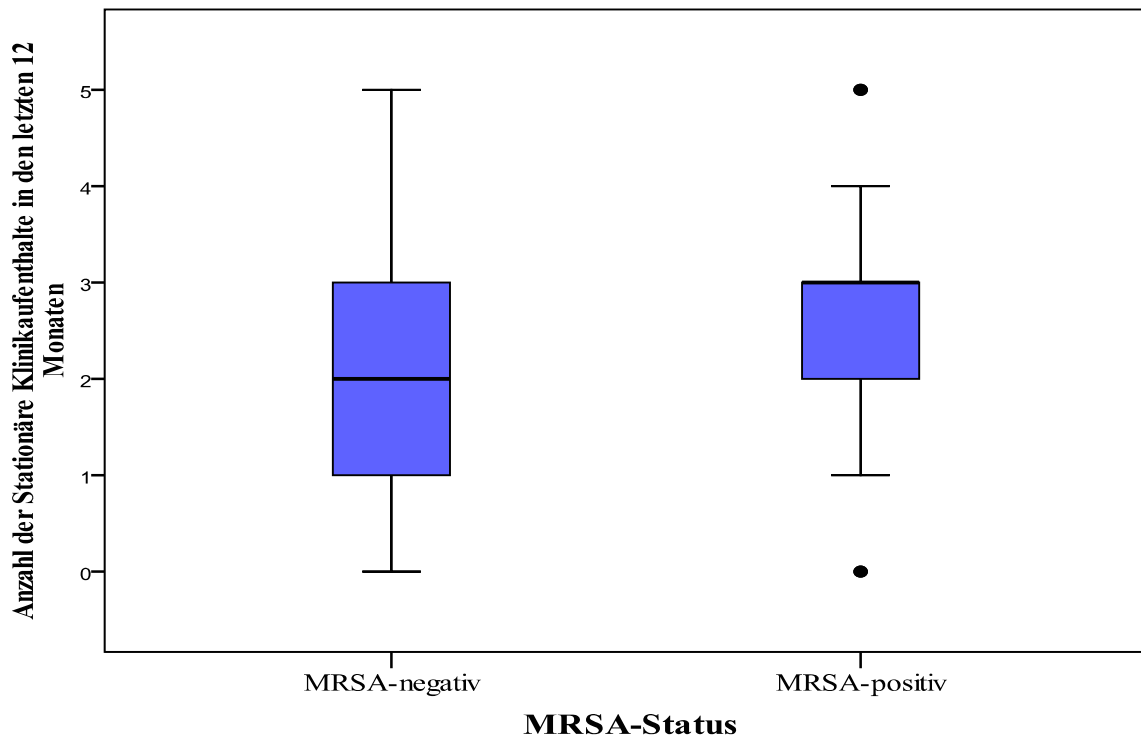


Abbildung 3.5 Stationäre Klinikaufenthalte in den letzten 12 Monaten

Anzahl der stationären Klinikaufenthalte in den letzten 12 Monaten in der MRSA-Gruppe (MRSA-positiv) und der Kontrollgruppe (MRSA-negativ), dargestellt als Box-Whisker Plot.

Wird das Kollektiv in Patienten mit seltenen Krankenhausaufenthalten (maximal 2-mal in 12 Monaten) und Patienten, die häufiger als 2-mal in den letzten 12 Monaten stationär behandelt wurden, unterteilt zeigt sich, dass 67 (60,9%) Patienten maximal 2 stationäre Aufenthalte in den letzten 12 Monaten angaben. 13 (38,2%) in der MRSA-Gruppe und 54 (71,1%) in der Kontrollgruppe. Von mehr als 2 stationären Behandlungen im vergangenen Jahr berichteten 43 (39,1%) Patienten. Der Anteil von Patienten mit häufigen Krankenhausaufenthalten war in der MRSA-Gruppe (21; 61,8%) deutlich höher, als in der Kontrollgruppe (22; 28,9%). Nach dem Exakten Test nach Fisher lag die 2-seitige Exakte Signifikanz bei $p=0,002$ (vgl. Abb. 3.6).

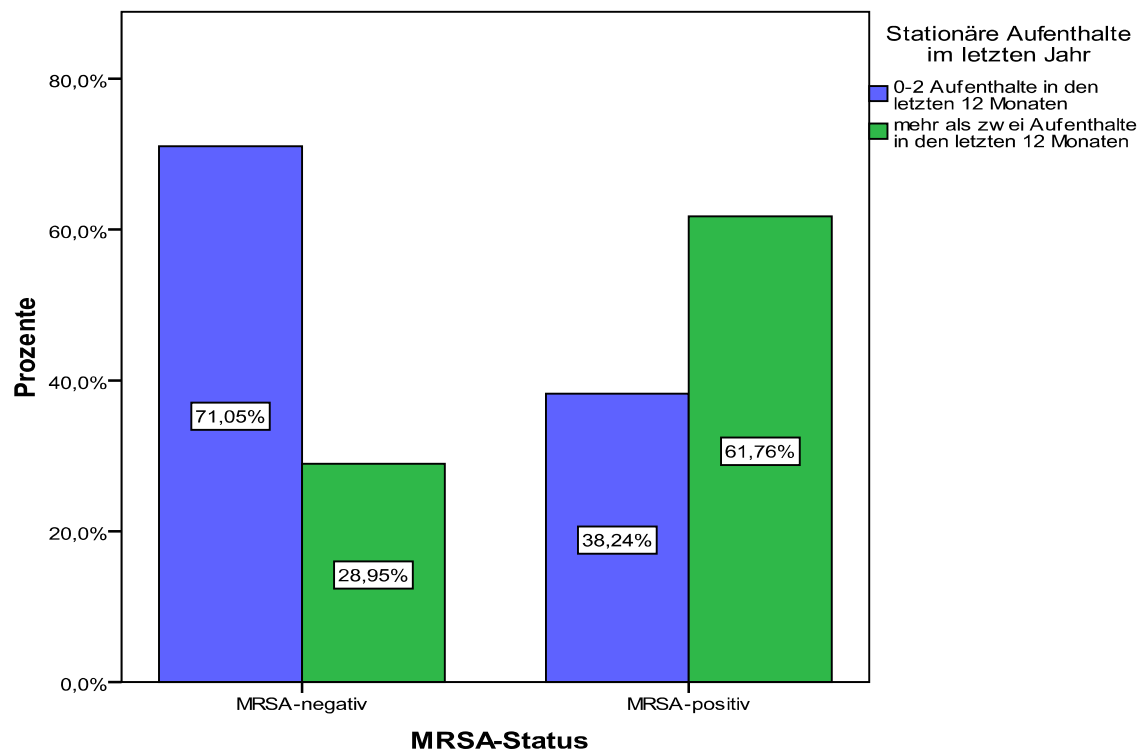


Abbildung 3.6 Anzahl der stationären Krankenhausaufenthalte in den letzten 12 Monaten
Anzahl der stationären Klinikaufenthalte in den letzten 12 Monate; bei Teilung des Kollektivs in Patienten mit seltenen (maximal 2-mal in 12 Monaten) und häufigen Krankenhausaufenthalten (mehr als 2-mal in 12 Monaten) in der MRSA-Gruppe (MRSA-positiv) und der Kontrollgruppe (MRSA-negativ), dargestellt als Balkendiagramm, $p=0,002$.

Ferner gaben 30 der 34 (88,24%) Patienten mit einem positiven Nachweis auf MRSA an, sich im letzten halben Jahr vor dem Erstnachweis in stationärer Behandlung befunden zu haben.

Die durchschnittliche Verweildauer betrug 3,41 Wochen (STABW:± 4,20 Wochen). Hinsichtlich der behandelnden Kliniken gab es keine Anzeichen für eine Häufung der Behandlung in einem bestimmten Haus.

3.2.3 Einstufung des Allgemeinzustandes nach Nortonskala

Der Mittelwert für die Nortonskala lag insgesamt bei 26,69 Punkten (STABW:± 2,76), das Minimum lag bei einer Punktzahl von 20, das Maximum bei 33. Die volle Punktzahl erreichte keiner der Untersuchten. In der MRSA-Gruppe lag die Punktzahl für die Nortonskala im Mittelwert bei 26,62 (STABW:± 2,87; Minimum: 20; Maximum: 33), in der Kontrollgruppe lag sie bei 26,73 Punkten (STABW:± 2,72; Minimum 21; Maximum 33). Der Median lag in allen Gruppen bei 27 Punkten auf der Nortonskala (vgl. Abb. 3.7). Somit ist nicht von einem

Unterschied bezüglich des Allgemeinzustandes zwischen den beiden Kollektiven in Hinblick auf die Nortonskala auszugehen.

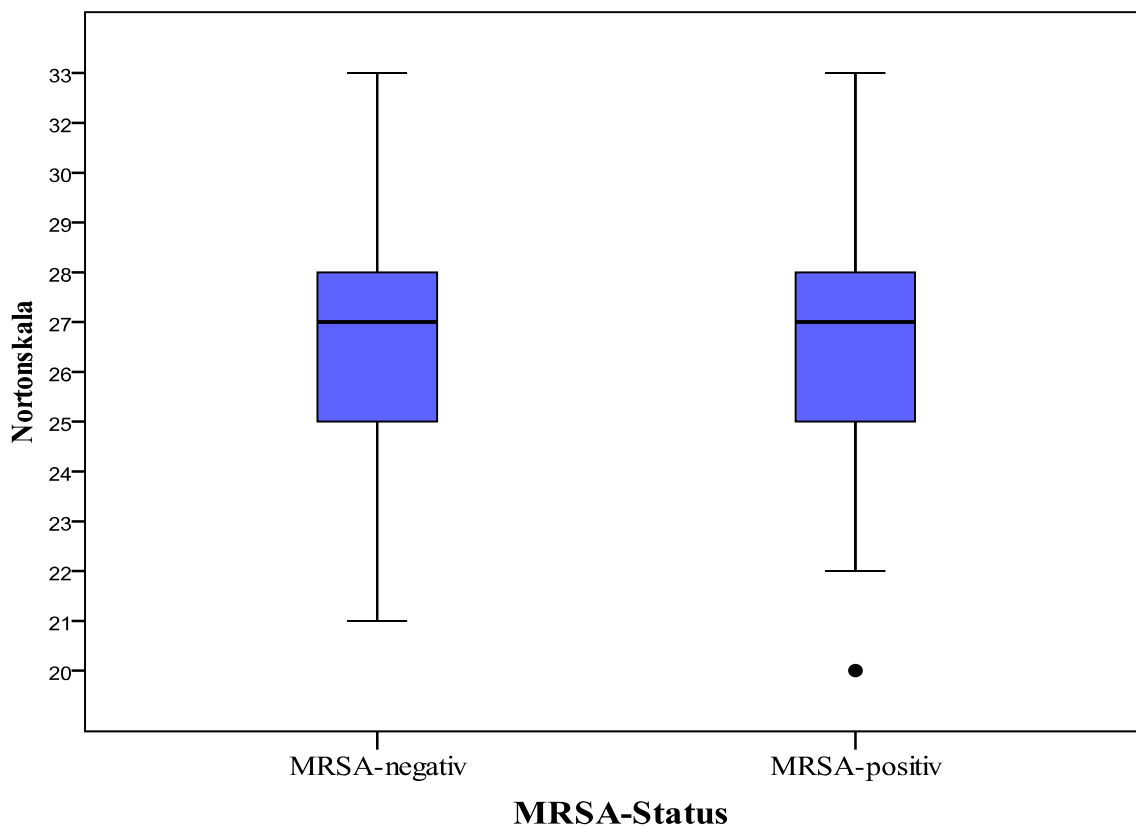


Abbildung 3.7 Klassifikation nach Nortonskala

Nortonscore in der MRSA-Gruppe (MRSA-positiv) und der Kontrollgruppe (MRSA-negativ,) dargestellt als Box-Whisker Plot. Die Höchstpunktzahl liegt bei 36 und spricht für einen Patienten in gutem Allgemeinzustand. Die Mindestpunktzahl beträgt 9 und spricht für einen sehr schlechten Allgemeinzustand. Ein erhöhtes Dekubitusrisiko liegt definitionsgemäß bei einer Punktzahl unter 25 vor. Der Median lag in beiden Gruppen bei 27 Punkten auf der Nortonskala.

3.2.5 Versorgung und Wohnsituation, MRSA-positive Befunde bei Bewohnern von Wohn- und Pflegeheimen

65 (59,1%) Patienten versorgten sich selbstständig, bei 19 (29,2%) Patienten davon lag ein positiver Nachweis auf MRSA vor, bei 46 (70,8%) Patienten lag kein MRSA-Nachweis vor. Von ihren Angehörigen wurden 23 (20,9%) Patienten versorgt. In der MRSA-Gruppe lag der Anteil bei 3 (8,8%) Patienten und in der Kontrollgruppe bei 20 (8,8%). Ein ambulanter Pflegedienst unterstützte 15 (13,6%) Patienten im Alltag, 7 (20,6%) der MRSA-Gruppe, 8 (10,5%) der Kontrollgruppe. In einem Wohn- oder Pflegeheim lebten 7 (6,4%) Patienten, 5 (14,7%) Patienten der MRSA-Gruppe und 2 (2,6%) Patienten der Kontrollgruppe.

D.h., dass 71,4% (5) der in einem Wohn- oder Pflegeheim lebenden Patienten positiv auf MRSA waren, wohingegen bei 28,6% (2) der in einem Wohn- oder Pflegeheim lebenden Patienten kein positiver Nachweis auf MRSA vorlag.

Insgesamt versorgten sich 88 (80,0%) Patienten selbstständig oder mit Hilfe ihrer Angehörigen, 22 (64,7%) der MRSA-Gruppe, 66 (86,8%) der Kontrollgruppe.

22 (20,0%) der Patienten waren auf Unterstützung im Alltag angewiesen, welche nicht durch ihre Angehörigen erfolgte, sondern durch externe Personen in Form eines ambulanten Pflegedienstes oder eines Wohn-/Pflegeheims. Darunter fielen 12 (35,3%) der MRSA-Gruppe und 10 (13,2%) der Kontrollgruppe; Exakter Test nach Fisher 2-seitige Exakte Signifikanz: $p=0,010$, (siehe Abb. 3.8).

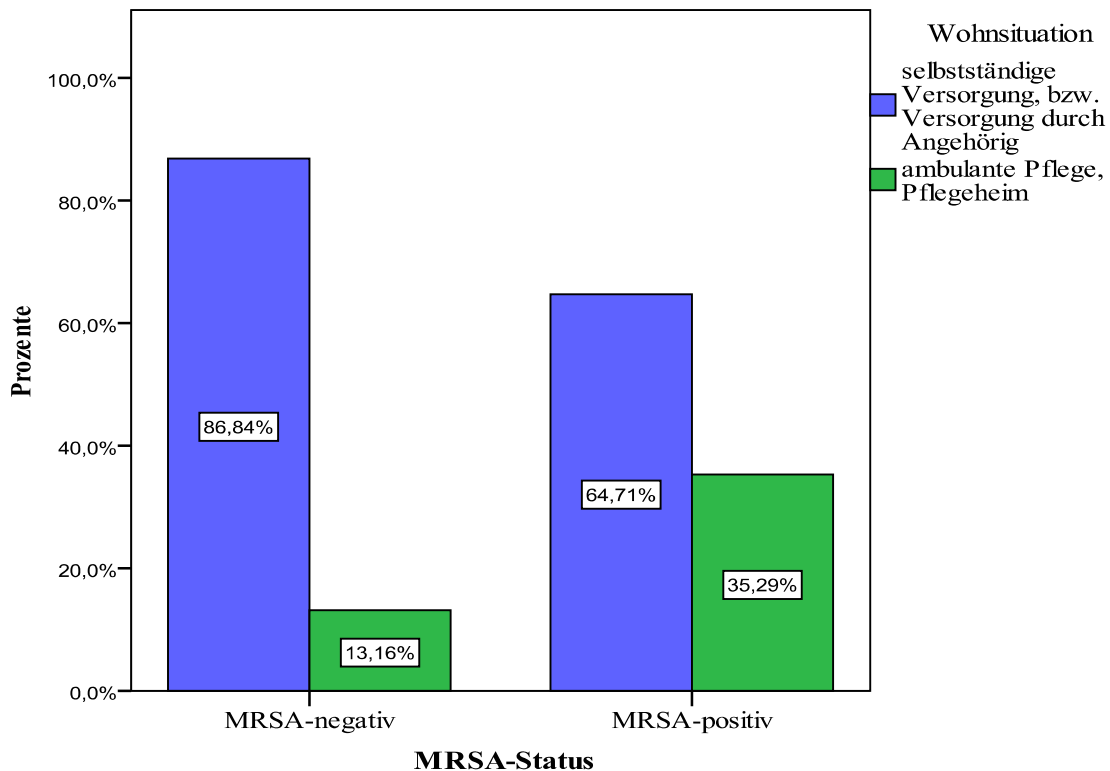


Abbildung 3.8 Wohnsituation und Versorgung

Wohnsituation und Versorgung in der MRSA-Gruppe (MRSA-positiv) und der Kontrollgruppe (MRSA-negativ), dargestellt als Balkendiagramm, $p=0,01$.

3.2.6 Behandlung des Diabetes mellitus

Die Einstellung des Diabetes mellitus beim Erstkontakt erfolgte wie in Tabelle 3.3 dargestellt. Es wurde zwischen einer rein diätischen Behandlung, der Einnahme oraler Antidiabetika, dem Spritzen von Insulin und der Kombination aus beidem unterschieden.

Tabelle 3.3 Einstellung des Diabetes mellitus bei MRSA-Gruppe und der Kontrollgruppe

Einstellung des Diabetes mellitus in der MRSA-Gruppe (MRSA-positiv) und der Kontrollgruppe (MRSA-negativ), tabellarisch dargestellt.

			MRSA-Status		Gesamt
			MRSA-negativ	MRSA-positiv	
Derzeitige Behandlung	Diät	Anzahl	2 (2,6%)	2 (5,9%)	4 (3,6%)
	Orale Antidiabetika	Anzahl	10 (13,2%)	0 (0%)	10 (9,1%)
	Insulin	Anzahl	54 (71,1%)	26 (76,5%)	80 (72,7%)
	Orale Antidiabetika und Insulin	Anzahl	10 (13,2%)	6 (17,6%)	16 (14,5%)
Gesamt		Anzahl	76 (100,0%)	34 (100,0%)	110 (100,0%)

Im Mittelwert wurden die Patienten zum Befragungszeitpunkt seit 8,57 Jahren mit Insulin (STABW:± 9,51Jahre) behandelt, die Patienten der MRSA-Gruppe im Mittelwert seit 9,78 Jahren (STABW:± 8,10Jahre) und die Patienten der Kontrollgruppe im Mittelwert seit 8,02 Jahren (STABW:± 10,09 Jahre).

3.2.7 HbA1c-Werte in der MRSA-Gruppe und der Kontrollgruppe

Der HbA1c ist ein Langzeitparameter zur retrospektiven Betrachtung des Glykierungsgrades von HbA1 und Glucose beim Diabetiker. Bei einer empfehlenswerten Einstellung des Blutzuckers liegt er unter 6,5%, zwischen 6,5-7,5% wird die Einstellung in der Literatur als „grenzwertig“ bezeichnet, ein Wert über 7,5% spricht für eine ungünstige Einstellung^[20]. Der HbA1c lag im Mittelwert für n=100 beim Erstkontakt bei 7,26% (STABW:± 1,28). In der MRSA-Gruppe lag er bei 7,48% (STABW:± 1,24), in der Kontrollgruppe bei 7,15% (STABW:±1,30). Vergleicht man Patienten mit HbA1c-Werten im empfehlenswerten bzw. grenzwertigen Bereich mit solchen, die ungünstige HbA1c-Werte aufwiesen, so zeigte sich, dass 68 (68%) Patienten im Bereich einer empfehlenswerten bzw. grenzwertigen Einstellung lagen. (vgl. Abb. 3.9) Davon gehörten 20 (60,6%) Patienten zur MRSA-Gruppe und 48 (71,6%) zur Kontrollgruppe.

Eine ungünstige Einstellung fand sich bei 32 (32,0%) Patienten, 13 (39,4%) der MRSA-Gruppe, 19 (28,4%) der Kontrollgruppe; Exakter Test nach Fisher 2-seitige Exakte Signifikanz: $p=0,362$.

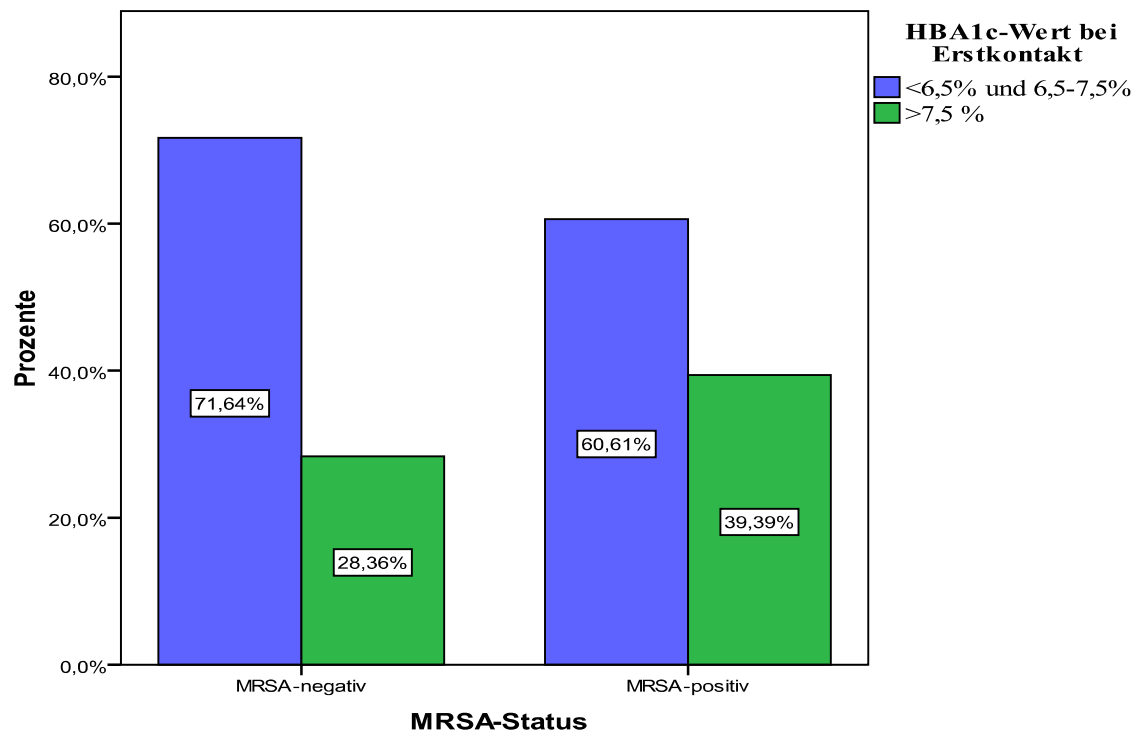


Abbildung 3.9 HbA1c-Werte bei Erstkontakt

HbA1c bei Erstkontakt in der MRSA-Gruppe (MRSA-positiv) und der Kontrollgruppe (MRSA-negativ). Vergleich von Patienten mit HbA1c-Werten im empfehlenswerten bzw. grenzwertigen Bereich mit solchen, die ungünstige HbA1c-Werte aufwiesen, dargestellt als Balkendiagramm, $p=0,362$.

3.2.8 Body Maß Index

Der Body Maß Index (BMI) berechnet sich aus dem Körpergewicht in kg geteilt durch die Körperlänge in m^2 , der Normalbereich liegt laut WHO-Definition bei $18,5-24,9 \text{ kg/m}^2$ ^{103 [20]}. Übergewicht liegt bei einem BMI $>25 \text{ kg/m}^2$ vor, zwischen $30-34,9 \text{ kg/m}^2$ spricht man von Adipositas Grad I, zwischen $35-39,9 \text{ kg/m}^2$ von Adipositas Grad II und $>40 \text{ kg/m}^2$ von Adipositas Grad III^[20].

Im Mittelwert lag der BMI insgesamt bei $33,07 \text{ kg/m}^2$ (STABW: $\pm 8,69$), Median $31,3$; Minimum $19,6$; Maximum $70,9$. In der MRSA-Gruppe lag er bei $32,85 \text{ kg/m}^2$ (STABW: $\pm 6,42$), Median $31,5$; Minimum $19,6$; Maximum $51,2$; in der Kontrollgruppe lag er bei $33,17$

kg/m² (STABW:± 9,60) Median 30,8; Minimum 21,1; Maximum 71,0 (vgl. Abb. 3.10). Somit lagen die Patienten im Mittelwert im Bereich einer Adipositas Grad I. Insgesamt fand sich bei 61 (55,5%) Patienten ein BMI ≥ 30 kg/m² (vgl. Abb. 3.10).

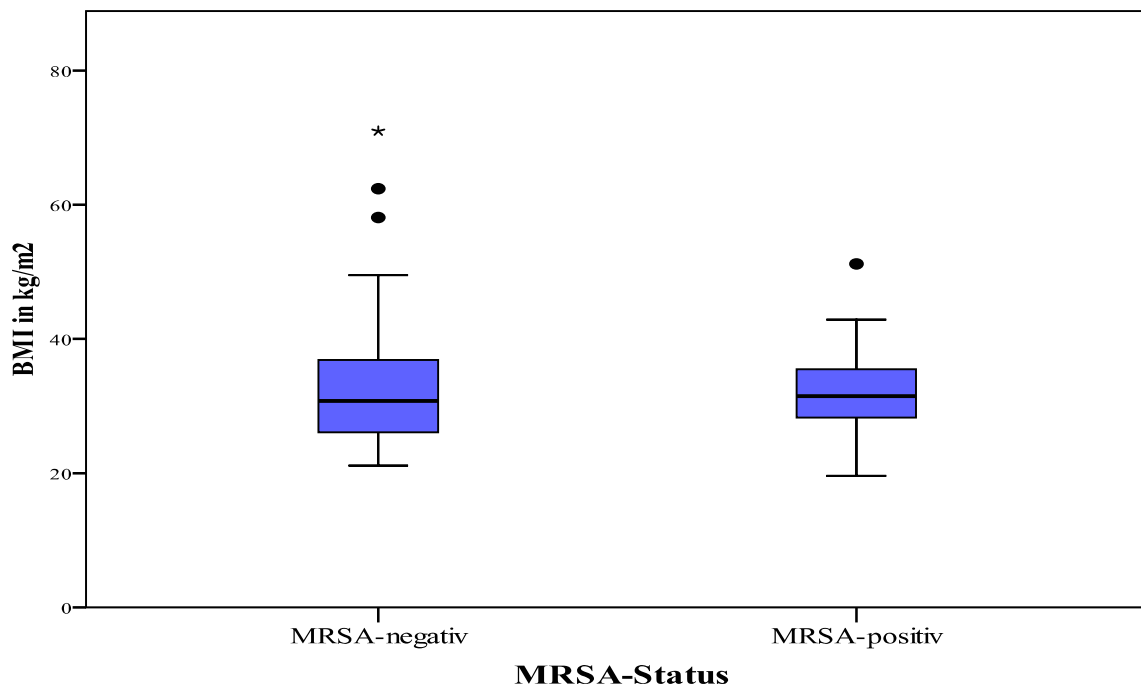


Abbildung 3.10 Body Maß Index (BMI)

Darstellung des BMI in der MRSA-Gruppe (MRSA-positiv) und der Kontrollgruppe (MRSA-negativ) in Form eines Box-Whisker Plot. BMI= Body Maß Index

3.2.9 Positive Familienanamnese in Bezug auf Diabetes mellitus

Eine positive Familienanamnese in Bezug auf Diabetes mellitus war bei 54 (49,1%) Patienten zu eruieren. In der MRSA-Gruppe berichteten 18 (52,9%) über eine positive Familienanamnese in der Vorgeschichte, in der Kontrollgruppe waren es 36 (47,4%) Patienten. 6 (5,5%) Patienten konnten hierzu keine Angabe machen. Wurden diese 6 außer Acht gelassen, betrug die 2-seitige Signifikanz im Exakten Test nach Fisher $p=0,83$, so dass nicht von einer eventuellen Sensibilisierung im Umgang mit der Erkrankung im Fall von ebenfalls betroffenen Angehörigen auszugehen war.

3.2.10 MRSA-positive Personen im näheren Umfeld der untersuchten Patienten

Von 110 Patienten berichteten 3 (2,7 %) von MRSA-positiven Personen in ihrem näheren Umfeld. Davon handelte es sich bei einem (33,3 %) der drei um einen Patienten, der ebenfalls aktuell mit MRSA besiedelt war, so dass hier nicht von einem gehäuften Auftreten auszugehen war.

3.2.11 Vorangegangene positive Nachweise auf MRSA

Eine frühere Besiedelung oder Infektion mit MRSA war bei 8 (7,3%) von 110 Patienten bekannt. Von diesen waren derzeit 5 (62,5%) MRSA-positiv und 3 (37,5%) MRSA-negativ (vgl. Tab. 3.4). Damit lag bei 5 (14,7%) Patienten der MRSA-Gruppe eine vorangegangene MRSA Besiedelung oder Infektion vor. Unter den derzeit MRSA-negativen Patienten lag bei 3 (3,9%) in der Vergangenheit ein positiver MRSA-Nachweis vor; Exakter Test nach Fisher: 2-seitige Exakte Signifikanz $p=0,104$.

Tabelle 3.4 Vorangegangene positive Nachweise auf MRSA

Früherer positiver Nachweis auf MRSA in der MRSA-Gruppe (MRSA-positiv) und der Kontrollgruppe (MRSA-negativ), tabellarisch dargestellt, $p=0,104$.

			MRSA-Status		Gesamt
			MRSA-negativ	MRSA-positiv	
Vorangegangener positiver MRSA-Nachweis	Nein	Anzahl	73 (96,1%)	29 (85,3%)	102 (92,7%)
	Ja	Anzahl	3 (3,9%)	5 (14,7%)	8 (7,3%)
Gesamt		Anzahl	76 (100,0%)	34 (100,0%)	110 (100,0%)

3.2.12 Haustierhaltung und MRSA-Besiedelung

Insgesamt halten 28 (25,5%) Patienten Haustiere 12 (35,3%) der MRSA-Gruppe und 16 (21,1%) der Kontrollgruppe; Exakter Test nach Fisher: 2-seitige Exakte Signifikanz $p=0,155$ (vgl. Abb. 3.11).

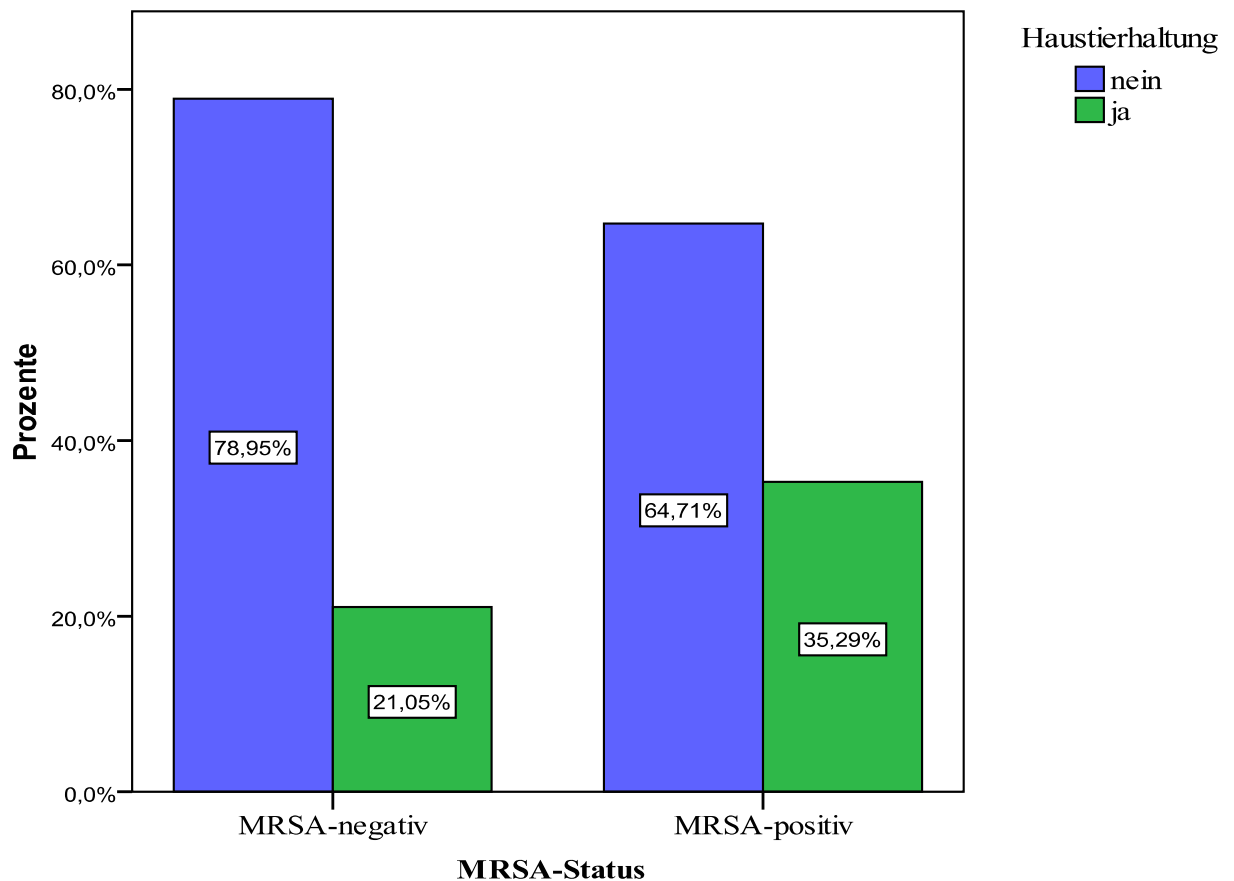


Abbildung 3.11 Haustierhaltung und MRSA-Besiedelung

Haltung von Haustieren in der MRSA-Gruppe (MRSA-positiv) und der Kontrollgruppe (MRSA-negativ), dargestellt als Balkendiagramm, $p=0,155$.

Von den 17 Patienten, die einer Sanierung unterzogen wurden, gaben 6 Patienten an, Haustiere zu halten. Bei einem der 6 (16,7%) Patienten konnten neben der Wunde weder die Haut noch Nase/Rachen erfolgreich saniert werden. Im Vergleich wurden 11 Patienten ohne Haustiere einer Sanierung unterzogen und bei einem (9,1%) konnte ebenfalls keiner der drei Nachweisorte erfolgreich saniert werden, so dass nicht von einer geringeren Sanierungserfolgsrate in der MRSA-Gruppe bei den Patienten mit Haustieren auszugehen ist.

3.3 Abhängigkeit der Wundheilung von der MRSA-Besiedelung

Im betrachteten Zeitraum von 6 Monaten kam es bei 33 (41,8%) Patienten zu einer kompletten Abheilung sämtlicher Wunden, davon bei 8 (36,4%) Patienten der MRSA-Gruppe und bei 25 (43,9%) der Kontrollgruppe (Exakter Test nach Fisher: 2-seitige Exakte Signifikanz $p=0,617$).

Der Mittelwert für die Abheilung aller Wunden lag insgesamt bei 3,84 Monaten (STABW:±1,88). In der MRSA-Gruppe lag der Mittelwert bei 3,5 Monaten (STABW:±1,6) und in der Kontrollgruppe 3,96 Monate (STABW:±1,99).

Während des stationären Aufenthaltes konnte bei einem Patienten der Kontrollgruppe (2,1%) eine vollständige Abheilung der Wunde beobachtet werden.

3.3.1 Wundfläche

Zum Zeitpunkt der ersten Erhebung betrug die Wundfläche aller Patienten im Mittelwert 820,2 mm² (STABW±1782,5). Bei den Patienten der MRSA-Gruppe betrug die Wundfläche im Mittelwert 985,9mm² (STABW±1557,7) und bei denen der Kontrollgruppe 748,5mm² (STABW± 1876,8).

Für die Patienten, die stationär behandelt wurden, betrug die Wundfläche zum Zeitpunkt der Aufnahme in die stationäre Behandlung im Mittelwert 1107,2 mm² (STABW± 2004,4). In der MRSA-Gruppe betrug sie 1285,3mm² (STABW±1700,7) und in der Kontrollgruppe 1010,0 mm² (STABW± 2164,6). Zum Zeitpunkt der Entlassung aus der stationären Behandlung betrug die Wundfläche im Mittelwert 943,2 mm² (STABW± 2824,0); in der MRSA-Gruppe betrug sie 766,3mm² (STABW±1224,4) und in der Kontrollgruppe 1037,5mm² (STABW± 3393,4).

Während des stationären Aufenthaltes mit einer mittleren Verweildauer von 25,91 Tagen (STABW: ± 12,83) wurde eine Verkleinerung der Wundfläche bei 51 (81,0%) Patienten dokumentiert. Bei 19 (86,4%) Patienten der MRSA-Gruppe und bei 32 (78,0%) Patienten der Kontrollgruppe. Bei 12 (19,0%) Patienten war keine Veränderung bzw. eine Vergrößerung der Wundfläche zu beobachten; 3 (13,6%) der MRSA-Gruppe und 9 (22,0%) der Kontrollgruppe (p=0,516; vgl. Tab.3.5 und Abb. 3.12).

Tabelle 3.5 Veränderung der Wundfläche während des stationären Aufenthaltes

Veränderung der Wundfläche während des stationären Aufenthaltes in der MRSA-Gruppe (MRSA-positiv) und der Kontrollgruppe (MRSA-negativ), tabellarisch dargestellt, $p=0,516$.

			MRSA-Status		Gesamt
			MRSA-negativ	MRSA-positiv	
Veränderung der Wundfläche während des stationären Aufenthaltes	unveränderte Wunde oder vergrößert	Anzahl	9 (22,0%)	3 (13,6%)	12 (19,0%)
	Verkleinerte Wunde	Anzahl	32 (78,0%)	19 (86,4%)	51 (81,0%)
Gesamt		Anzahl	41 (100,0%)	22 (100,0%)	63 (100,0%)

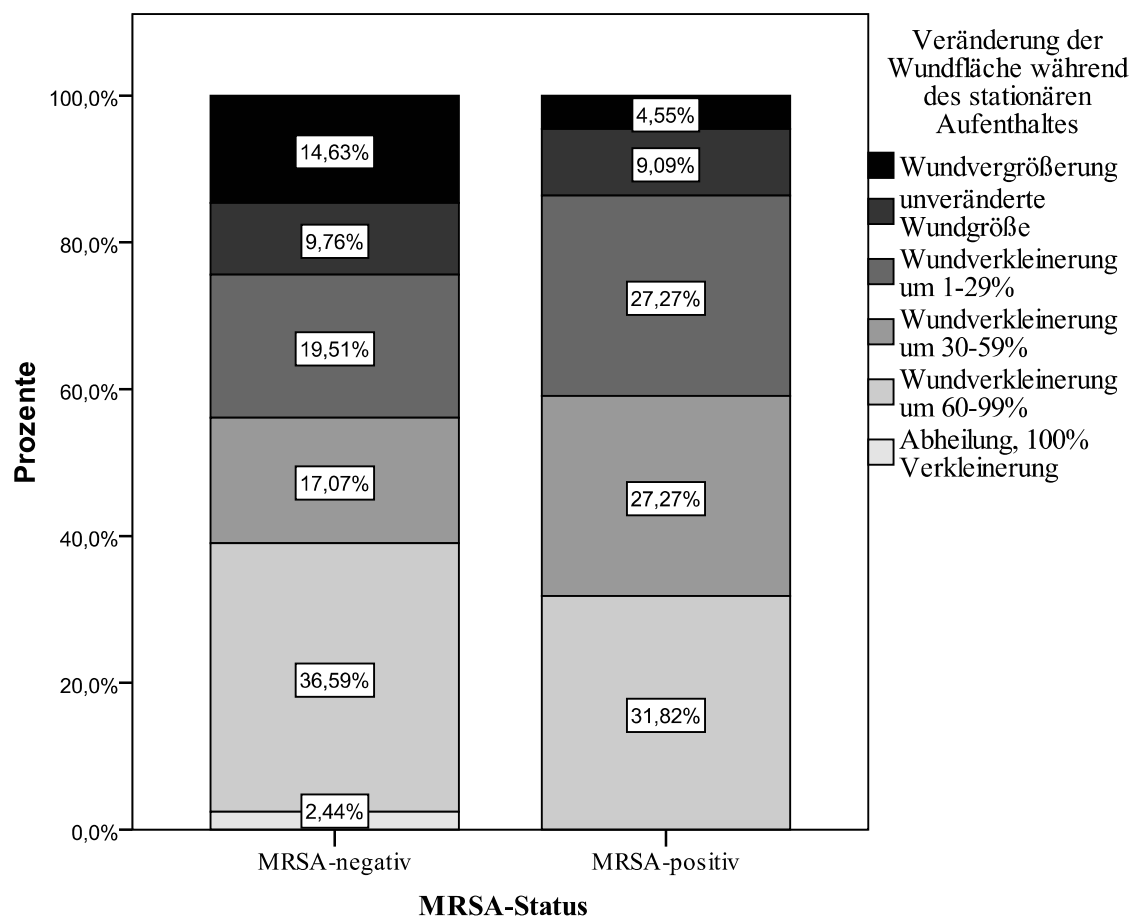


Abbildung 3.12 Veränderung der Wundfläche während des stationären Aufenthaltes

Veränderung der Wundfläche während des stationären Aufenthaltes in der MRSA-Gruppe (MRSA-positiv) und der Kontrollgruppe (MRSA-negativ), dargestellt als 100%-Säulendiagramm.

Im Weiteren ist die Wundverkleinerungen um 1-29%, 30-59% und 60-99% im Vergleich zur Fläche der Wunde bei der ersten Messung aufgetragen bis hin zur Abheilung der Wunde, also einer Flächenverkleinerung um 100%, was bei einem (2,1%) der MRSA-negativen Patienten der Fall war. Zu einer Vergrößerung kam es bei einem (4,5%) der MRSA-positiven und bei 6 (14,6%) der MRSA-negativen Patienten.

Insgesamt zeigten 66 (83,5%) Patienten im Verlauf der ambulanten Behandlung eine Wundverkleinerung, wobei hiermit einer Verringerung des Fläche der Wunden gemeint ist. Dies war bei 15 (68,2%) Patienten der MRSA-Gruppe und bei 51 (89,5%) Probanden der Kontrollgruppe der Fall. Bei 13 (16,5%) Patienten war keine Veränderung bzw. eine Vergrößerung der Wunden zu beobachten. Dies zeigte sich bei 7 (31,8%) Patienten der MRSA-Gruppe und 6 (10,5%) der Kontrollgruppe; Exakter Test nach Fisher: 2-seitige Exakte Signifikanz $p=0,039$ (vgl. Tab 3.6). Dieser Zusammenhang konnte durch die Erstellung einer logistischen Regressionsanalyse für die Variable Wundfläche und die beiden Parameter MRSA-Status und HbA1c bestätigt werden.

Während der ambulanten Behandlung blieb die Wundfläche bei 3 (13,6%) Patienten der MRSA-Gruppe und bei 1 (1,8%) der Kontrollgruppe unverändert. Einen Gesamtüberblick über die Veränderungen der Wundfläche in mm^2 gibt Tabelle 3.7.

Tabelle 3.6 Veränderung der Wundfläche während der ambulanten Behandlung

Veränderung der Wundfläche während der ambulanten Behandlung in der MRSA-Gruppe (MRSA-positiv) und der Kontrollgruppe (MRSA-negativ), tabellarisch dargestellt, $p=0,039$.

			MRSA-Status		Gesamt
			MRSA-negativ	MRSA-positiv	
Veränderung der Wundfläche während der ambulanten Behandlung	Unveränderte Wunde oder vergrößert	Anzahl	6 10,5%	7 31,8%	13 16,5%
	Verkleinerte Wunde	Anzahl	51 89,5%	15 68,2%	66 83,5%
Gesamt		Anzahl	57 100,0%	22 100,0%	79 100,0%

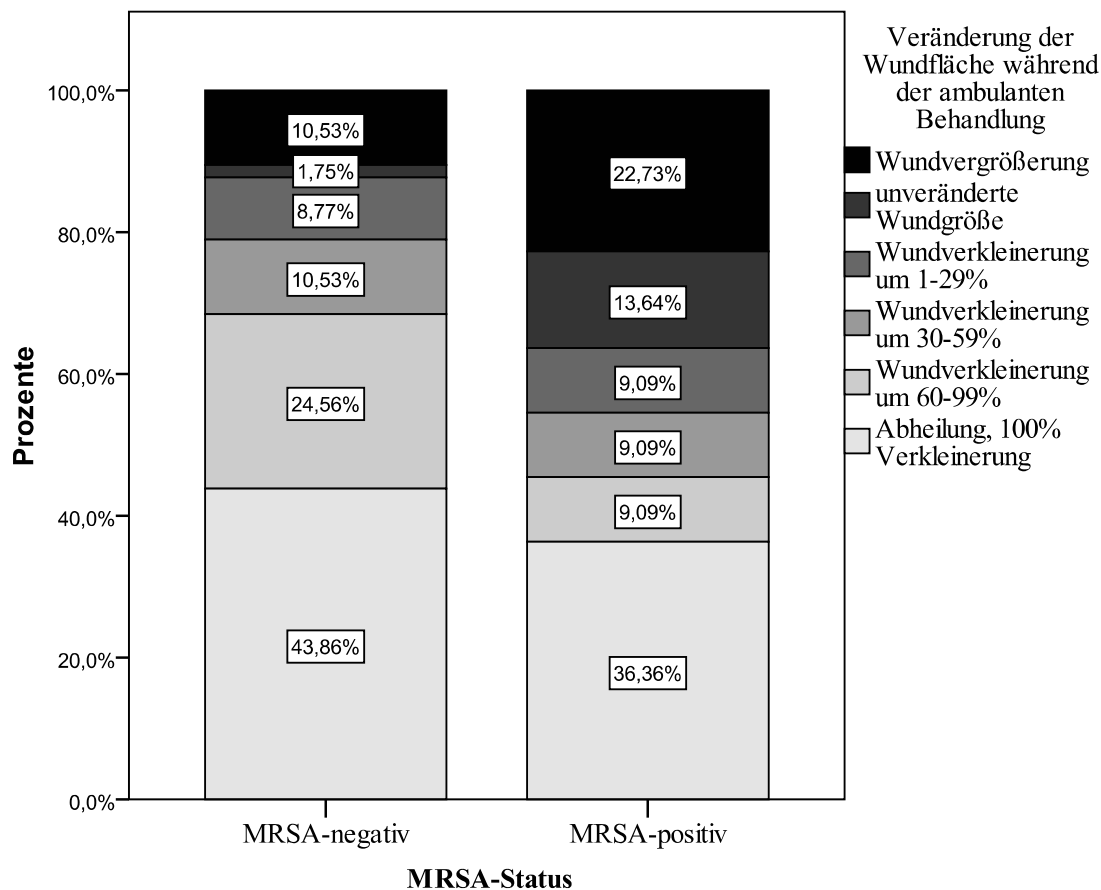


Abbildung 3.13 Veränderung der Wundfläche während der ambulanten Behandlung

Veränderung der Wundfläche während der ambulanten Behandlung in der MRSA-Gruppe (MRSA-positiv) und der Kontrollgruppe (MRSA-negativ), dargestellt als 100%-Säulendiagramm. Im Weiteren ist die Wundverkleinerungen um 1-29%, 30-59% und 60-99% im Vergleich zur Fläche der Wunde bei der ersten Messung bis hin zur Abheilung der Wunde aufgetragen, also einer Flächenverkleinerung um 100%, was bei 8 (36,4%) Patienten der MRSA-Gruppe und bei 25 (43,9%) der Kontrollgruppe der Fall war. Zu einer Vergrößerung kam es bei 5 (22,7%) Patienten der MRSA-Gruppe und bei 6 (10,5%) der Kontrollgruppe.

Tabelle 3.7 Gesamtübersicht Wundfläche

Veränderung der Wundfläche während des gesamten Beobachtungszeitraums in der MRSA-Gruppe (MRSA-positiv) und der Kontrollgruppe (MRSA-negativ).

Wundfläche in mm ²	Gesamtkollektiv			MRSA-Gruppe			Kontrollgruppe		
	Mittelwert	N	STABW	Mittelwert	N	STABW	Mittelwert	N	STABW
bei Erstkontakt	820,2	106	1782,5	985,9	32	1557,7	748,5	74	1876,8
Bei Erstkontakt und ausschließlich ambulanter Behandlung	306,7	38	1148,8	87,8	8	112,3	365,1	30	1289,9
bei Erstkontakt und stationärer Aufnahme	1107,2	68	2004,4	1285,3	24	1700,7	1010,0	44	2164,6
bei stationärer Entlassung	943,2	69	2824,0	766,3	24	1224,4	1037,5	45	3393,4
Ambulante Verlaufskontrolle nach 1 Monat	494,0	74	1430,6	754,4	24	2036,6	369,0	50	1026,1
nach 2 Monaten	461,9	65	1640,4	973,9	19	2850,4	250,5	46	648,8
nach 3 Monaten	559,0	61	1752,4	1176,4	16	3115,9	339,4	45	830,5
nach 4 Monaten	564,1	57	2105,5	1682,9	12	4241,0	265,8	45	844,5
nach 5 Monaten	243,3	47	733,8	436,2	10	1126,4	191,2	37	598,1
nach 6 Monaten	263,3	42	915,7	404,9	8	586,8	230,0	34	981,2

3.3.2 Wagner-Klassifikation

Die Wagner-Klassifikation lag zum Zeitpunkt des Erstkontaktes im Mittelwert bei 1,61 (STABW:± 0,679; Median 1), was oberflächlichen Ulzera entsprach. Minimum und Maximum lagen bei 0 bis 4. MRSA-Gruppe: Mittelwert 1,64 (STABW:±0,505; Median 2); Kontrollgruppe: Mittelwert 1,60 (STABW:± 0,720; Median 1).

Im Verlauf des stationären Aufenthaltes kam es bei 16 (25,8%) Patienten zu einer Verbesserung der Wagner-Klassifikation, 3 (13,6%) der MRSA-Gruppe und 13 (32,5%) der Kontrollgruppe. Keine Veränderung bzw. eine Erhöhung -also eine Verschlechterung- der Klassifikation war bei 46 (74,2%) Patienten zu verzeichnen, 19 (86,4%) Patienten der MRSA-Gruppe und 27 (67,5%) Patienten der Kontrollgruppe (p=0,136; vgl. Abb. 3.14).

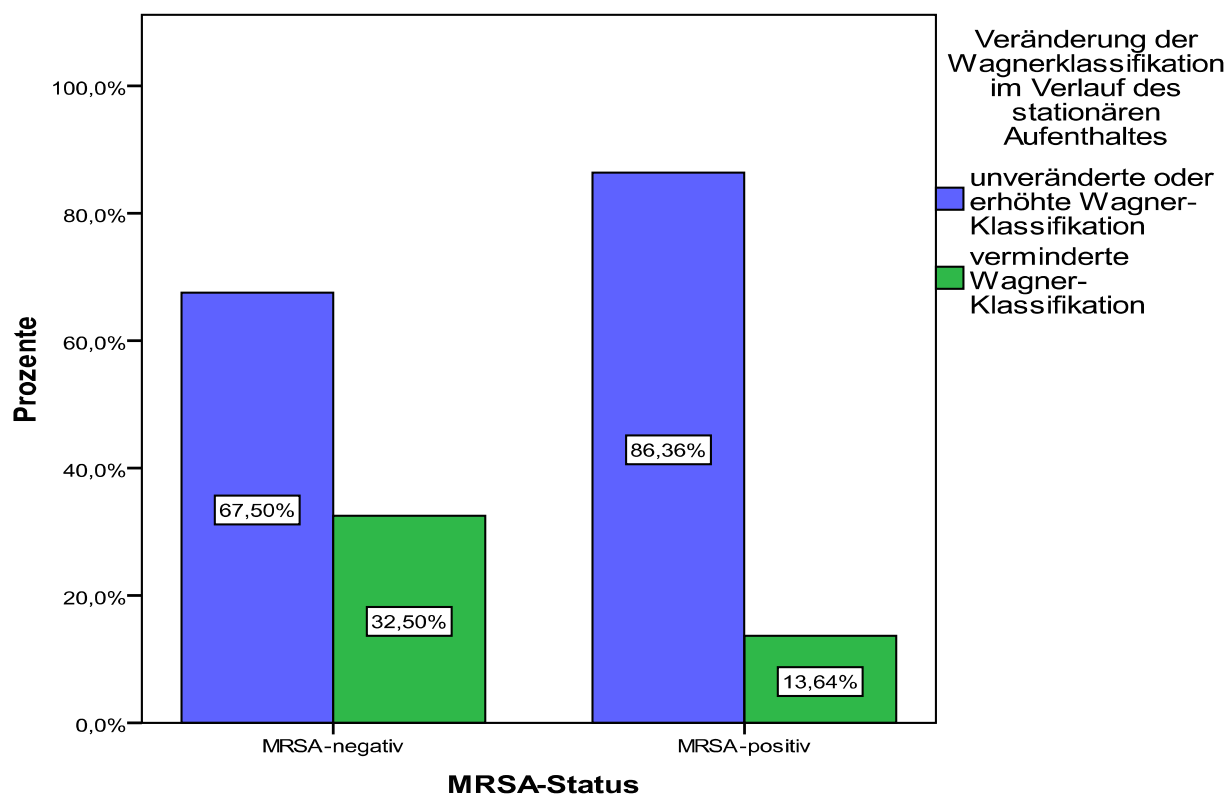


Abbildung 3.14 Veränderung der Wagner-Klassifikation im Verlauf der stationären Behandlung

Veränderung der Wagner-Klassifikation während des stationären Aufenthaltes in der MRSA-Gruppe (MRSA-positiv) und der Kontrollgruppe (MRSA-negativ), dargestellt als Balkendiagramm, $p=0,136$.

Im Verlauf der ambulanten Behandlung verbesserte sich die Einstufung nach Wagner bei 42 (52,5%) Patienten, bei 12 (54,5%) Patienten der MRSA-Gruppe und 30 (51,7%) der Kontrollgruppe. Bei 38 (47,5%) war keine Veränderung bzw. eine Erhöhung -also Verschlechterung- der Klassifikation zu verzeichnen. 10 (45,5%) Patienten der MRSA-Gruppe und 28 (48,3%) Patienten der Kontrollgruppe $p=1,00$; (vgl. Abb. 3.15).

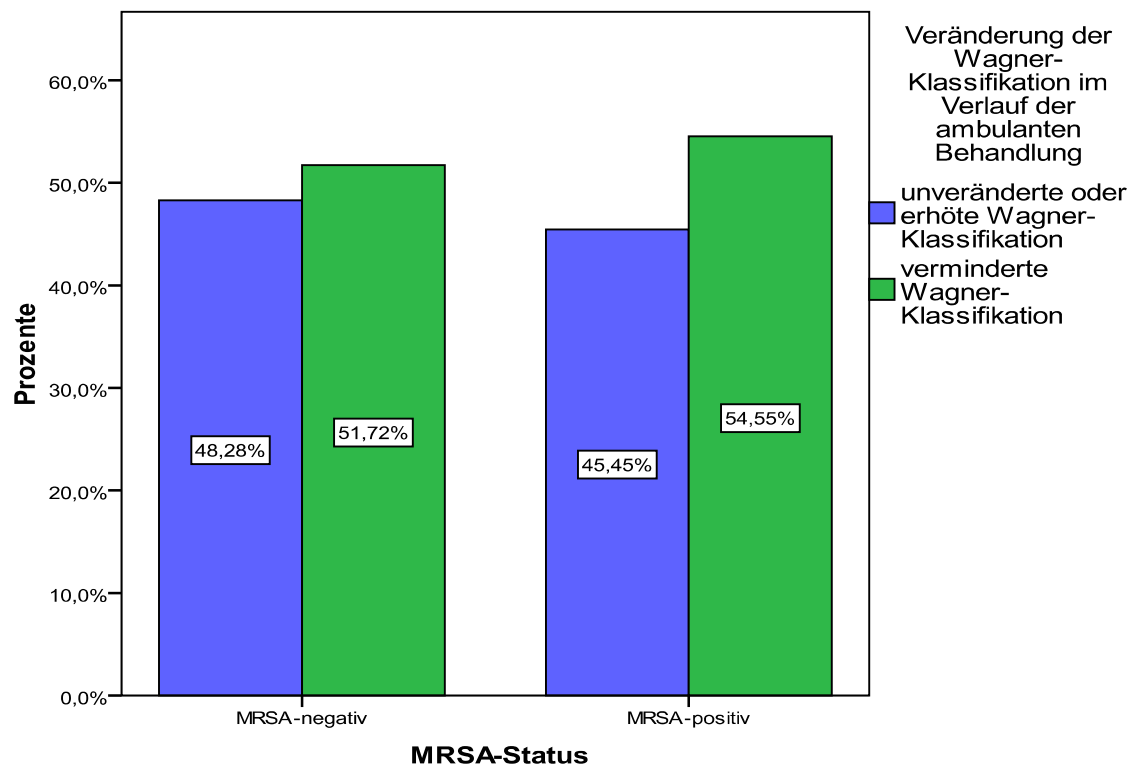


Abbildung 3.15 Veränderung der Wagner-Klassifikation während der ambulanten Behandlung

Veränderung der Wagner-Klassifikation während der ambulanten Behandlung in der MRSA-Gruppe (MRSA-positiv) und der Kontrollgruppe (MRSA-negativ), dargestellt als Balkendiagramm, $p=1,00$.

3.3.3 Anzahl der Wunden

Im Mittel hatten die Patienten beim Erstkontakt 2,04 Wunden (STABW:±1,22) Median 2. In der MRSA-Gruppe waren es im Mittel 2,24 (STABW:±1,32) und in der Kontrollgruppe 1,95 Wunden (STABW:±1,17). Zu einer Verminderung der Wundanzahl während des stationären Aufenthalts kam es bei 18 (29,0%) Patienten, 6 (27,3%) Patienten der MRSA-Gruppe und 12 (30,0%) der Kontrollgruppe. Eine Vermehrung bzw. keine Veränderung der Wundanzahl während der stationären Behandlung lag bei 44 (71,0%) Patienten vor, bei 16 (72,7%) davon aus der MRSA-Gruppe und 28 (70,0%) aus der Kontrollgruppe $p=1,00$ (vgl. Abb. 3.16).

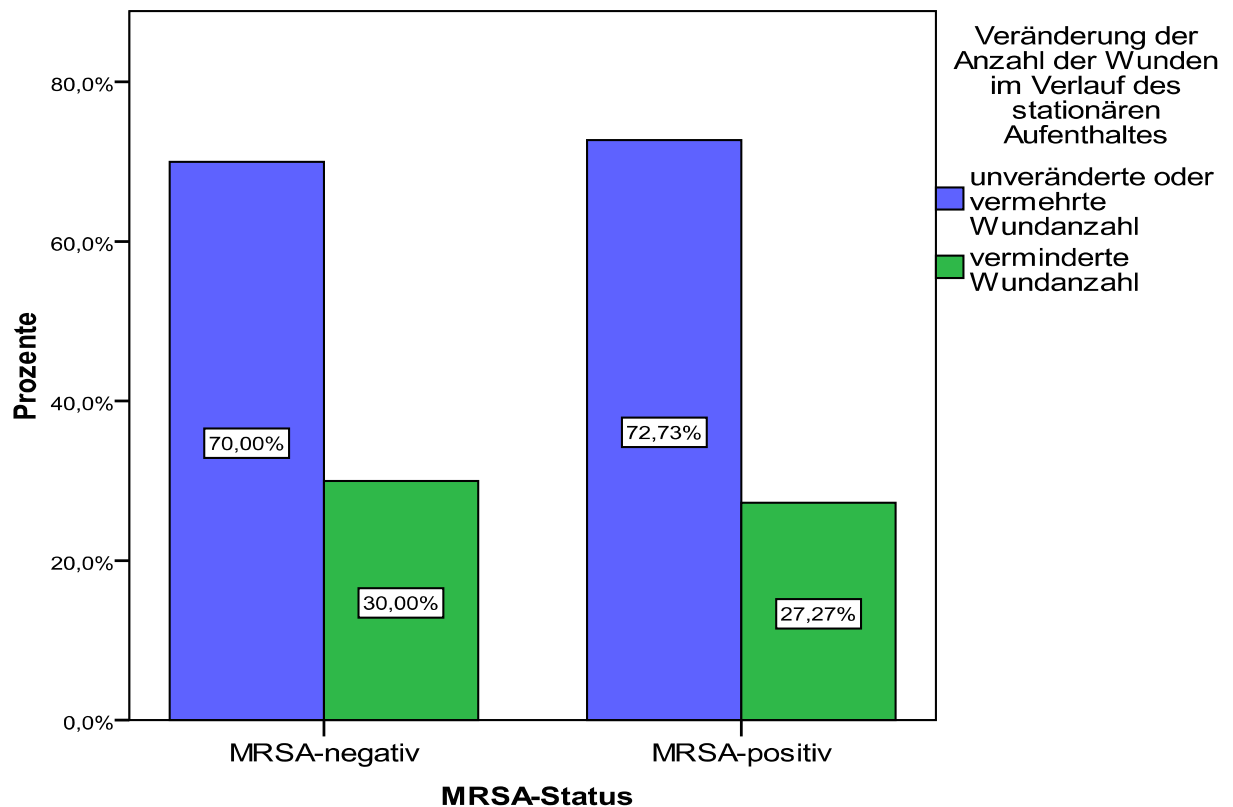


Abbildung 3.16 Veränderung der Wundanzahl im Verlauf des stationären Aufenthaltes

Veränderung der Wundanzahl während des stationären Aufenthalts in der MRSA-Gruppe (MRSA-positiv) und der Kontrollgruppe (MRSA-negativ), dargestellt als Balkendiagramm, $p=1,00$.

Eine Verminderung der Anzahl der Wunden konnte bei insgesamt 46 (57,5%) Patienten im Verlauf der ambulanten Behandlung beobachtet werden, bei 11 (50%) Patienten der MRSA-Gruppe und 35 (60,3%) der Kontrollgruppe. Zu keiner Veränderung der Wundanzahl oder zu einer Vermehrung kam es bei 34 (42,5%) Patienten, bei 11 (50%) Patienten aus der MRSA-Gruppe und 23 (39,7%) aus der Kontrollgruppe ($p=0,454$; vgl. Abb.3.17).

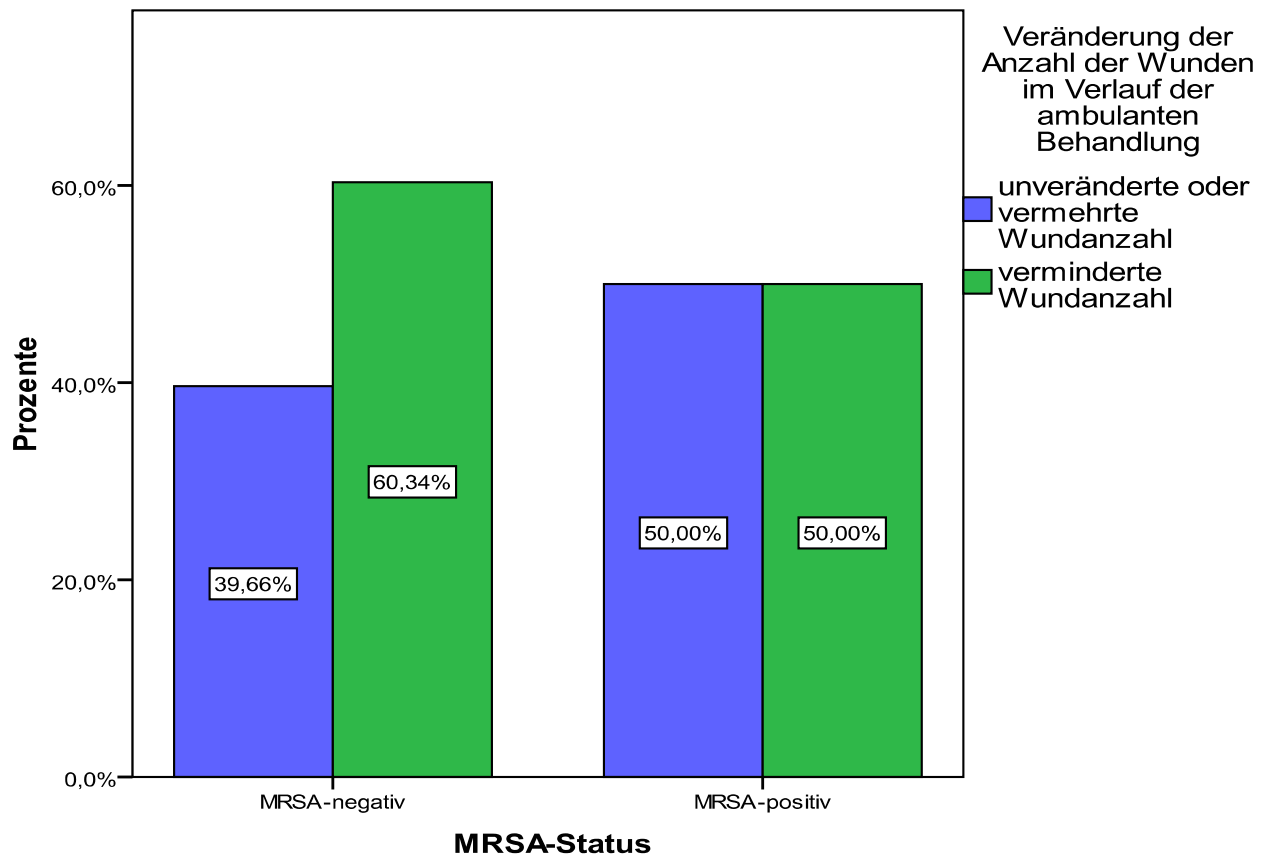


Abbildung 3.17 Veränderung der Anzahl der Wunden im Verlauf der ambulanten Behandlung
Veränderung der Wundanzahl während der ambulanten Behandlung in der MRSA-Gruppe (MRSA-positiv) und der Kontrollgruppe (MRSA-negativ), dargestellt als Balkendiagramm, $p=0,454$.

3.4 Häufigkeit des Nachweises an den Prädilektionsstellen Nase/Rachen, Haut und Wunde

Im Mittelwert lag der positive MRSA-Nachweis seit 8,26 Monaten vor (STABW: $\pm 8,46$).

Ein positiver Nachweis von MRSA lag bei Erstkontakt bei 32 Patienten vor. Am häufigsten war ein positiver Nachweis in der Wunde bei 30 (93,8%) Patienten, bei 20 (62,5%) Patienten in Nase/Rachen und bei 15 (46,9%) auf der Haut. In Tabelle 3.8 sind eben genannte Werte gemeinsam mit der sich aus ihnen ergebenden Sensitivität dargestellt.

Tabelle 3.8 Ort der MRSA-Besiedelung bei Erstkontakt

Darstellung der Häufigkeit des MRSA-Nachweises bei Erstkontakt in der MRSA-Gruppe (MRSA-positiv), tabellarisch dargestellt.

	MRSA-Abstrich positiv	MRSA-Abstrich negativ	Sensitivität in %
Wunde	30 (93,8%)	2 (6,2 %)	93,8
Nase/Rachen	20 (62,5%)	12 (37,5%)	62,5
Haut	15 (46,9%)	17 (53,1%)	46,9

Werden die Häufigkeiten der Verteilung der verschiedenen Orte eines positiven MRSA-Nachweises bei Erstkontakt untersucht, ergibt sich folgendes Bild (vgl.Tab.3.9 und Abb. 3.18): Bei 13 (40,6%) Patienten zeigte sich in allen untersuchten Bereichen ein positiver MRSA-Nachweis. 6 (18,8%) Patienten waren nur in Wunde und Nase/Rachen positiv auf MRSA, bei 11 (34,4%) Patienten erfolgte ausschließlich in der Wunde ein positiver MRSA-Nachweis. Bei je einem (3,1%) Patienten konnte in den Abstrichen von Nase/Rachen und Haut, bzw. ausschließlich auf der Haut, ein MRSA nachgewiesen werden.

Tabelle 3.9 MRSA-Status bei Erstkontakt

Darstellung der Häufigkeit des MRSA-Nachweises bei Erstkontakt in der MRSA-Gruppe (MRSA-positiv), tabellarisch dargestellt.

	Anzahl	Häufigkeit (Rate in %)
nur Wunde MRSA-positiv	11	34,4
nur Haut MRSA-positiv	1	3,1
Alle Nachweissorte MRSA-positiv	13	40,6
nur Wunde und Nase MRSA-positiv	6	18,8
nur Nase und Haut MRSA-positiv	1	3,1
Gesamt	32	100,0

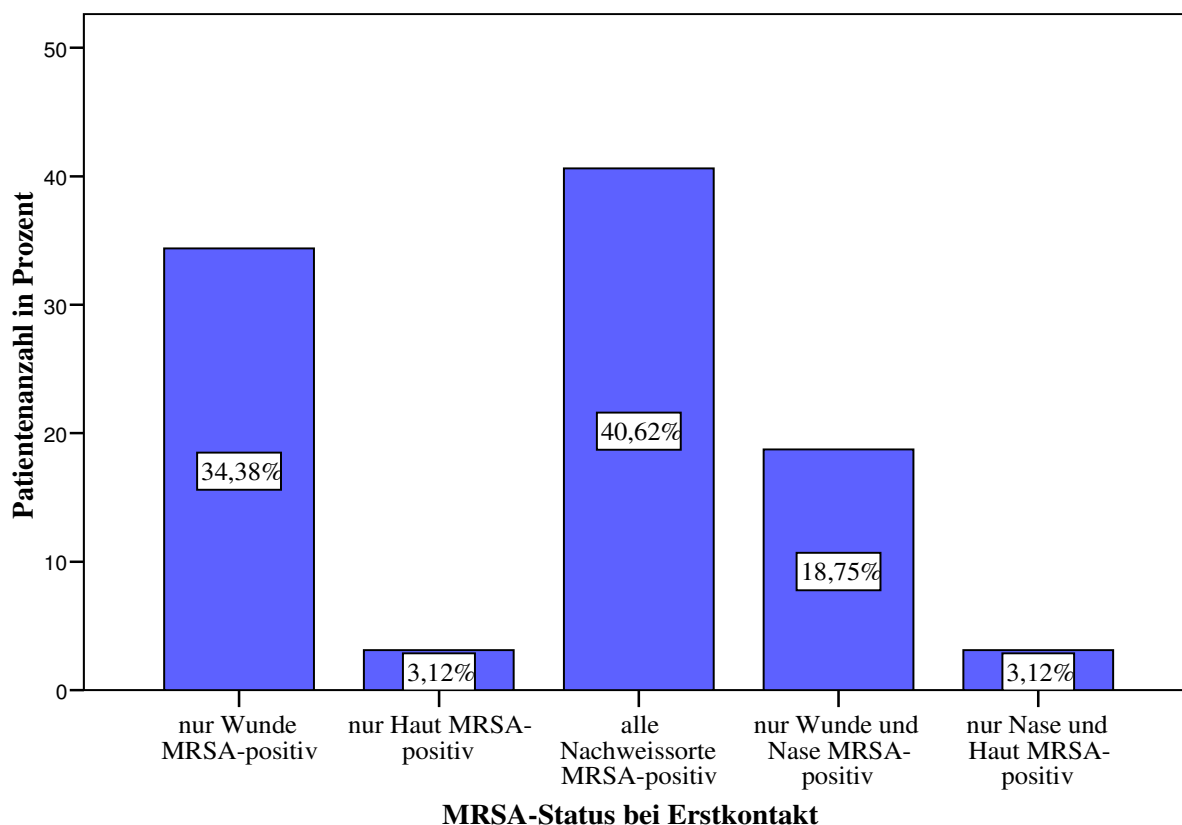


Abbildung 3.18 MRSA-Status bei Erstkontakt

Ort der Besiedelung bei Erstkontakt in der MRSA-Gruppe (MRSA-positiv), dargestellt als Balkendiagramm.

Im Weiteren wurde untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen den verschiedenen Nachweisorten (Wunde, Nase/Rachen, Haut) in der Gruppe der MRSA-positiven Patienten bestand. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einem positiven MRSA-Nachweis in der Wunde und in der Nase ($p=1,00$; vgl. Tab. 3.10), ebenso wenig wie ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen den Nachweisorten Wunde und Haut ($p=0,21$). Es zeigte sich aber ein statistisch signifikanter Zusammenhang in Bezug auf die Besiedelung von Nase und Haut. 14 von 20 (70%) Patienten mit einem positiven MRSA-Nachweis in der Nase waren ebenfalls auf der Haut besiedelt, wohingegen nur einer von 12 (8,3%) Patienten bei einem negativem Nachweis in der Nase einen positiven MRSA-Nachweis auf der Haut aufwies ($p=0,001$).

Tabelle 3.10: Zusammenhang zwischen einem positiven MRSA Nachweis in der Wunde und in der Nase

Tabellarische Darstellung eines Zusammenhangs zwischen einem positiven MRSA-Nachweis in der Wunde und in der Nase in der MRSA-Gruppe (MRSA-positiv), $p=1,00$.

			Abstrich der Wunde		Gesamt
			MRSA-negativ	MRSA-positiv	
Abstrich der Nase	MRSA-negativ	Anzahl	1 (50,0%)	11 (36,7%)	12 (37,5%)
	MRSA-positiv	Anzahl	1 (50,0%)	19 (63,3%)	20 (62,5%)
		Anzahl	2 (100,0%)	30 (100,0%)	32 (100,0%)

Bei 2 Patienten wurde der positive MRSA-Nachweis erst im weiteren Verlauf der Behandlung dokumentiert. Bei einem der beiden Patienten zum Zeitpunkt der Entlassung aus der stationären Behandlung und bei dem anderen Patienten nach 2 Monaten ambulanter Behandlung.

3.5 Untersuchung von Sanierungsmaßnahmen bei MRSA-Besiedelung mit topischen Antibiotika und Antiseptika

Im Folgenden sollte untersucht werden, wie Erfolg versprechend Sanierungsmaßnahmen bei MRSA-Besiedelung mit topischen Antibiotika und Antiseptika in Abhängigkeit vom Wundstatus sind.

17 der 34 (50,0%) Patienten der MRSA-Gruppe wurden einer fünftägigen stationären Sanierung unterzogen. Von den 17 später sanierten Patienten zeigten 15 (88,2%) bei der Erstvorstellung eine MRSA-positive Wunde. Der Abstrich von Nase/Rachen war bei 15 (88,2%) Patienten positiv auf MRSA. Die Haut war bei 12 (70,6%) besiedelt (vgl. Abb. 3.19).

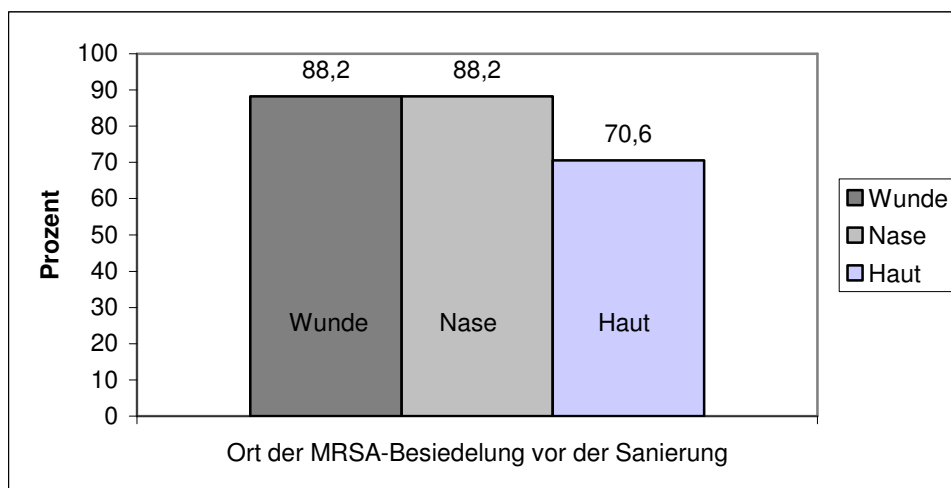


Abbildung 3.19 Ort der MRSA-Besiedelung vor der Sanierung

Darstellung der Häufigkeit des MRSA-Nachweises vor der Sanierung in der MRSA-Gruppe (MRSA-positiv), dargestellt als Balkendiagramm.

Bei der Mehrzahl der Patienten (10; 58,8%) lag ein positiver Nachweis auf MRSA in Wunde, Nase/Rachen und auf der Haut -also an allen untersuchten Stellen- vor. Bei 4 (23,5%) Patienten waren nur Wunde und Nase betroffen, während die Haut MRSA-frei war. Die Häufigkeitsverteilung wird in Tabelle 3.11 dargestellt.

Tabelle 3.11 MRSA-Status vor der Sanierung

Darstellung der Häufigkeit des MRSA-Nachweises vor der Sanierung in der MRSA-Gruppe (MRSA-positiv), tabellarisch dargestellt.

	Anzahl	Häufigkeit (Rate in %)
nur Wunde MRSA-positiv	1	5,9
nur Haut MRSA-positiv	1	5,9
alle Nachweissorte MRSA-positiv	10	58,8
nur Wunde und Nase MRSA-positiv	4	23,5
nur Nase und Haut MRSA-positiv	1	5,9
Gesamt	17	100,0

Ein Sanierungserfolg im Sinne einer Eradizierung von MRSA an allen untersuchten Besiedelungsorten wurde bei keinem der Patienten erreicht. Die MRSA-Freiheit der Wunde, mit drei negativen Abstrichen konnte lediglich bei einer Patientin nachgewiesen werden. Diese hatte sich allerdings keiner Sanierung unterzogen. Nach der Sanierung lag unverändert bei 15 (88,2%) der Patienten ein MRSA-positiver Wunde vor. Bei 6 (35,2%) Patienten lag ein positiver Nachweis auf MRSA in Nase und Rachen und bei 4 (23,5%) Patienten auf der Haut vor (vgl. Abb. 3.20).

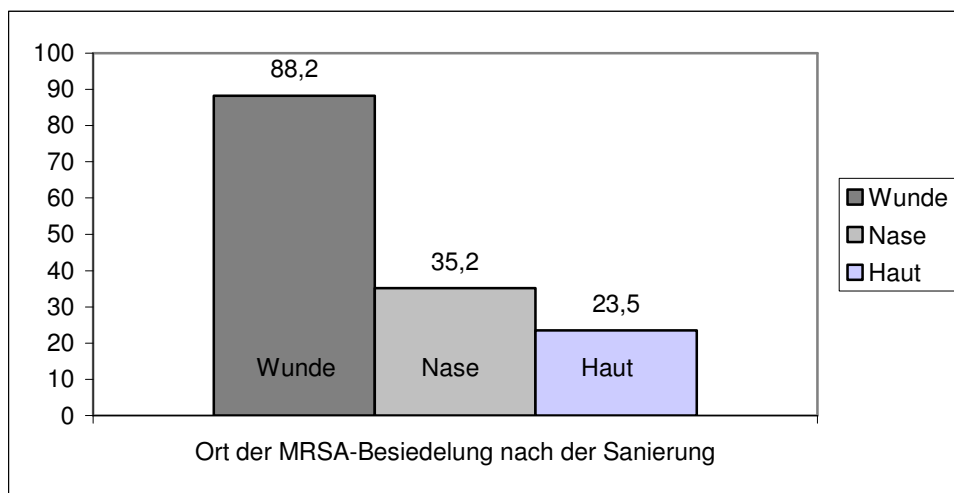


Abbildung 3.20 Ort der MRSA-Besiedelung nach der Sanierung

Darstellung der Häufigkeit des MRSA-Nachweises nach der Sanierung in der MRSA-Gruppe (MRSA-positiv), dargestellt als Balkendiagramm.

Die meisten Patienten (9; 52,9%) waren nach Sanierung ausschließlich in der Wunde MRSA-positiv (vgl. Tab. 3.12, Tab. 3.13), d.h. bei 9 (60%) Patienten ließ sich die Besiedelung in der Nase und bei 8 (66,7%) auf der Haut erfolgreich sanieren.

Tabelle 3.12 MRSA-Status nach der Sanierung

Darstellung der Häufigkeit des MRSA-Nachweises nach der Sanierung in der MRSA-Gruppe (MRSA-positiv), tabellarisch dargestellt.

	Anzahl	Häufigkeit (Rate in %)
nur Wunde MRSA-positiv	9	52,9
nur Nase MRSA-positiv	1	5,9
nur Haut MRSA-positiv	1	5,9
alle Nachweissorte MRSA-positiv	2	11,8
nur Wunde und Nase MRSA-positiv	3	17,6
nur Wunde und Haut MRSA-positiv	1	5,9
Gesamt	17	100,0

Tabelle 3.13 MRSA-Status vor und nach der Sanierung im Vergleich

Darstellung der Häufigkeit des MRSA-Nachweises vor und nach der Sanierung in der MRSA-Gruppe (MRSA-positiv) im Vergleich, tabellarisch dargestellt

Lokalisation	MRSA-Status vor Sanierung		MRSA-Status nach Sanierung	
	Anzahl	Häufigkeit (Rate in %)	Anzahl	Häufigkeit (Rate in %)
Wunde	15	88,2	15	88,2
Nase/Rachen	15	88,2	6	35,2
Haut	12	70,6	4	23,5

Wird der MRSA-Status vor und nach der Sanierung in einen ausschließlich positiven Nachweis in der Wunde und einen positiven MRSA-Nachweis in der Wunde und an mindestens einem weiteren Nachweisort unterteilt, ergibt sich das in Abbildung 3.21 dargestellte Bild.

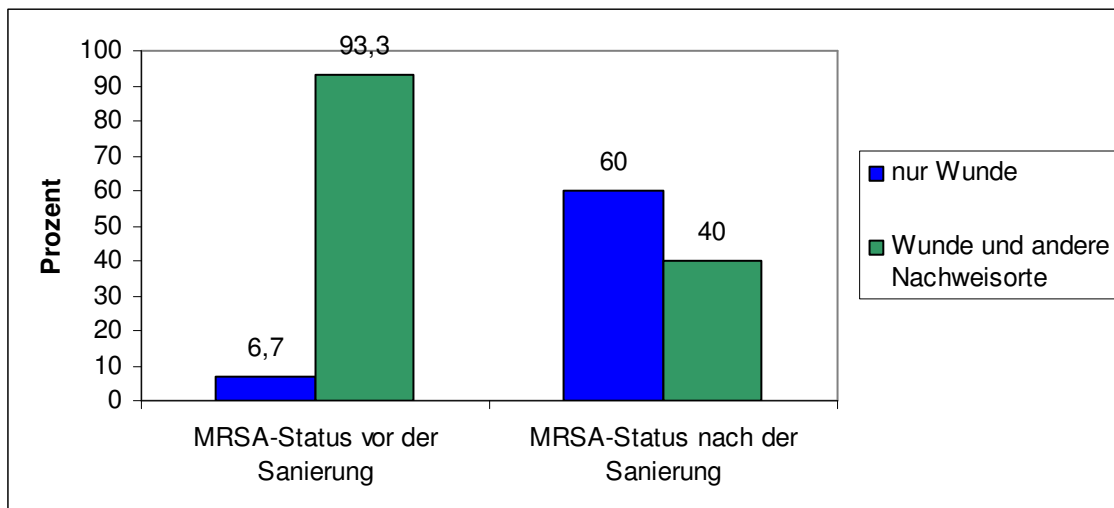


Abbildung 3.21 MRSA-Status der Wunde vor und nach der Sanierung

Vor der Sanierung lag bei 6,7% ($n=1$) der Patienten ausschließlich in der Wunde ein positiver MRSA-Nachweis vor. Bei 93,3% ($n=14$) lag zusätzlich ein positiver MRSA-Nachweis an mindestens einer der Lokalisationen Nase/Rache und Haut vor. Nach der Sanierung lag bei 60% ($n=9$) der Patienten ausschließlich in der Wunde ein positiver MRSA-Nachweis vor und bei 40% ($n=6$) in der Wunde und mindestens einer weiteren Lokalisation, dargestellt als Balkendiagramm

3.6 Wundreinigung

Zur Reinigung der Wunde beim Verbandswechsel wurde bei 35 (31,8%) Patienten Ringerlösung verwendet. Alle diese Patienten gehörten zur Kontrollgruppe (35; 46,1%).

Bei 11 (10%) Patienten wurde Octenisept zur Reinigung der Wunde verwendet. Dies war bei 9 (26,5%) Patienten der MRSA-Gruppe und bei 2 (2,6%) Patienten der Kontrollgruppe der Fall. Lavasept-Lösung wurde bei 19 (17,3%) Patienten zur Wundreinigung verwendet. Alle gehörten zur MRSA-Gruppe ($n=19$; 55,9%). Bei 45 (40,9%) Patienten wurde die Wunde mit Ringerlösung und Braunol gereinigt; MRSA-Gruppe: 6 (17,6%), Kontrollgruppe: 39 (51,3%) (vgl. Tab.3.14).

Tabelle 3.14 Wundreinigung

Wundreinigung in der MRSA-Gruppe (MRSA-positiv) und der Kontrollgruppe (MRSA-negativ), tabellarisch dargestellt.

			MRSA-Status		Gesamt
			MRSA-negativ	MRSA-positiv	
Wundreinigung	Ringer	Anzahl	35 (46,1%)	0 (0%)	35 (31,8%)
	Octenisept	Anzahl	2 (2,6%)	9 (26,5%)	11(10,0%)
	Lavasept	Anzahl	0 (0%)	19 (55,9%)	19 (17,3%)
	Ringer und Braunol	Anzahl	39 (51,3%)	6 (17,6%)	45 (40,9%)
			76 (100,0%)	34 (100,0%)	110 (100,0%)

Von den Patienten, bei welchen die Wunden im Verlauf abheilten, wurde die Wunde bei 15 (45,5%) Patienten mit Ringerlösung und Braunol und bei 10 (30,3%) nur mit Ringerlösung gereinigt.

3.7 Weitere Einflussfaktoren auf die Wundheilung

Neben dem Einfluss von MRSA auf die Wundheilung soll auch der Frage nach weiteren möglichen Einflussfaktoren nachgegangen werden. Um dies zu untersuchen, wurde die Veränderung der Wundfläche in mm² im Verlauf der stationären und ambulanten Behandlung betrachtet und in Beziehung zu einigen fraglichen Risikofaktoren gesetzt.

Zu den untersuchten Faktoren zählen Geschlecht, KHK, Arterielle Hypertonie, pAVK, Diabetische Nephropathie, PNP, BMI, Wohnsituation und die Güte der Stoffwechseleinstellung nach HbA1c. Es zeigte sich nur bei einem Parameter ein statistisch signifikantes Ergebnis: bei der Stoffwechseleinstellung nach HbA1c im Verlauf der ambulanten Behandlung. Bei 58 (82,9%) Patienten kam es im Verlauf der ambulanten Behandlung zu einer Verkleinerung der Wunden und bei 12 (17,1%) blieben die Wunden unverändert oder vergrößerten sich. Vergleicht man Patienten mit HbA1c-Werten im empfehlenswerten (<6,5%) bzw. grenzwertigen Bereich (6,5-7,5%) mit solchen, die ungünstige HbA1c-Werte (>7,5%) aufwiesen, so zeigte sich, dass 48 von 58 (82,8%) Patienten, bei denen es im Verlauf der ambulanten Behandlung zu einer Verkleinerung der Wunden kam, einen HbA1c $\leq 7,5\%$ aufwiesen und nur 10 (17,2%) einen HbA1c $> 7,5\%$; Exakter Test nach Fisher 2-seitige Exakte Signifikanz: $p = 0,023$ (vgl. Tab. 3.15). Dieser

Zusammenhang konnte durch die Erstellung einer logistischen Regressionsanalyse für die Variable Wundfläche und die beiden Parameter MRSA-Status und HbA1c bestätigt werden.

Tabelle 3.15 HbA1c-Wert in Zusammenhang mit der Wundflächenveränderung

Vergleich von Patienten mit HbA1c-Werten im empfehlenswerten (<6,5%) bzw. grenzwertigen Bereich (6,5-7,5%) mit Patienten mit ungünstigen HbA1c-Werten (>7,5%) in Zusammenhang mit der Veränderung der Wundfläche während der ambulanten Behandlung, tabellarisch dargestellt, $p = 0,023$.

			Veränderung der Wundfläche während der ambulanten Behandlung		Gesamt
			unveränderte Wunde oder vergrößert	verkleinerte Wunde	
HbA1c	<6,5% und 6,5-7,5%	Anzahl	6 (50,0%)	48 (82,8%)	54 (77,1%)
	>7,5 %	Anzahl	6 (50,0%)	10 (17,2%)	16 (22,9%)
Gesamt		Anzahl	12 (100,0%)	58 (100,0%)	70 (100,0%)

Im Verlauf der stationären Behandlung zeigte sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Wundflächenverkleinerung und der Stoffwechseleinstellung.

In Bezug auf die anderen untersuchten Faktoren: Geschlecht, KHK, Arterielle Hypertonie, pAVK, Diabetische Nephropathie, PNP, BMI und Wohnsituation konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang mit einer Wundflächenverkleinerung gezeigt werden (vgl. Tab. 3.16).

Tabelle 3.16 Einflussfaktoren auf die Wundheilung

Einflussfaktoren auf die Wundheilung mit absoluter und relativer Häufigkeit, tabellarisch dargestellt; p-Wert laut Chi-Quadrat Test nach Pearson, exakter Test nach Fisher, 2-seitige Exakte Signifikanz.

Einflussfaktoren	Wundflächenveränderung während der ambulanten Behandlung			Wundflächenveränderung während des stationären Aufenthaltes		
	unverändert oder vergrößert	Verkleinert	p-Wert	Unverändert oder vergrößert	Verkleinert	p-Wert
Geschlecht			0,755			0,208
Weiblich	5 (38,5%)	22 (33,3%)		7 (58,3%)	19 (37,3%)	
Männlich	8 (61,5%)	44 (66,7%)		5 (41,7%)	32 (62,7%)	
KHK			0,546			0,112
Nein	6 (46,2%)	38 (57,6%)		4 (33,3%)	31 (60,8%)	
Ja	7 (53,8%)	28 (42,4%)		8 (66,7%)	20 (39,2%)	
Arterielle Hypertonie			0,377			0,425
Nein	3 (23,1%)	8 (12,1%)		3 (25,0%)	8 (15,7%)	
Ja	10 (76,9%)	58 (87,9%)		9 (75,0%)	43 (84,3%)	
pAVK			0,126			0,536
Nein	10 (76,9%)	33 (50,0%)		5 (41,7%)	27 (52,9%)	
Ja	3 (21,1%)	33 (50,0%)		7 (58,3%)	24 (47,1%)	
Diabetische Nephropathie			0,368			0,516
Nein	5 (38,5%)	36 (54,5%)		3 (25,0%)	19 (37,3%)	
Ja	8 (61,5%)	30 (45,5%)		9 (75%)	32 (62,7%)	
PNP			0,444			1,000
Nein	1 (7,7%)	13 (19,7%)		2 (16,7%)	7 (13,7%)	
Ja	12 (92,3%)	53 (80,3%)		10 (83,3%)	44 (86,3%)	
BMI			0,348			0,726
bis 29,9kg/m ²	3 (23,1%)	26 (41,3%)		5 (50%)	19 (39,6%)	
ab 30kg/m ²	10 (76,9%)	37 (58,7%)		5 (50%)	29 (60,4%)	
Wohnsituation			0,444			0,457
Selbständige Versorgung	12 (92,3%)	53 (80,3%)		8 (66,7%)	40 (78,4%)	
Wohnheim/ambulante Pflege	1 (7,7%)	13 (19,7%)		4 (33,3%)	11 (21,6%)	
HbA1c			0,023			1,000
<6,5% und 6,5-7,5%	6 (50,0%)	48 (82,8%)		7 (63,6%)	32 (64,0%)	
>7,5%	6 (50,0%)	10 (17,2%)		4 (36,4%)	18 (36,0%)	

4. Diskussion

Das diabetische Fußsyndrom (DFS) ist eine multifaktorielle Erkrankung und eine der häufigsten Folgeerkrankungen bei Diabetes mellitus. Die Behandlung des DFS gestaltet sich nicht immer als einfach und bedarf einer interdisziplinären Zusammenarbeit. Zu den häufigeren Komplikationen des DFS gehört die Wundinfektion. In den letzten Jahren ist die antibiotische Behandlung allerdings deutlich schwieriger geworden. Ursächlich hierfür ist die weltweite Zunahme multiresistenter Bakterien, unter anderem MRSA^{[38], [7]}. Für die Kolonisierung mit MRSA sind in der Literatur eine Reihe von Risikofaktoren beschrieben worden, die anhand der in Kapitel 3 aufgeführten Ergebnisse im folgenden Abschnitt erörtert und diskutiert werden sollen.

Häufige Hospitalisierung und die Unterbringung in Wohn-/Pflegeheimen sind Risikofaktoren für eine MRSA-Besiedelung

Die Prüfung definierter Faktoren als Prädiktoren für die Besiedelungen oder Infektionen mit MRSA bei Diabetikern mit Diabetischem Fußsyndrom zeigte unter anderem einen Zusammenhang zwischen häufiger Hospitalisierung und MRSA-positivem Befund.

Der Anteil von Patienten mit häufigen Krankenhausaufenthalten (>2 in 12 Monaten) war in der MRSA-Gruppe (n=21, 61,8%) signifikant höher, als in der Kontrollgruppe (n=22, 28,9%; p=0,002). In ihrem Medizinreport zum MRSA-Screening beschrieben C. Barteis et al. einen vorangegangenen stationären Krankenhausaufenthalt ebenfalls als Risikofaktor^[9].

Immer häufiger wird diskutiert, inwieweit dies auch auf die Bewohner von Wohn- und Pflegeheimen übertragen werden kann. In ihrem Medizinreport berichten B. Neuhaus et al. von einer Studie für den Öffentlichen Gesundheitsdienst NRW über die Häufigkeit von MRSA in Alten- und Altenpflegeheimen^[53]. Laut dieser Studie steigt die MRSA-Prävalenz in Wohn- und Pflegeheimen und ist mit der in Krankenhäusern nahezu vergleichbar^[53].

In der vorliegenden Studie zeigte sich ebenfalls ein signifikantes Ergebnis in Hinblick auf die Versorgung und Wohnsituation bezüglich eines positiven MRSA-Nachweises. In der MRSA-Gruppe waren relativ betrachtet mehr Patienten (12 von 34; 35,3%) auf Unterstützung im Alltag angewiesen, als in der Kontrollgruppe (10 von 76; 13,2%). Mit einem p-Wert von 0.01 war dieser Unterschied statistisch signifikant. Diese Unterstützung erfolgte durch externe Personen in Form eines ambulanten Pflegedienstes oder durch die Versorgung in einem Wohn-/Pflegeheim. Neben der häufigen Hospitalisierung ist dies, auch in dem untersuchten Kollektiv, als weiterer Risikofaktor für eine MRSA-Besiedelung anzusehen. In der

vorliegenden Studie wurden dabei - aufgrund der geringen Fallzahl – Patienten, die sich in ambulanter Pflege befanden, mit Patienten in stationärer Pflege gemeinsam in Hinblick auf ein erhöhtes Risiko für einen MRSA-positiven Befund betrachtet. Ein eventueller Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen wurde nicht mit berücksichtigt und stellt eine interessante Fragestellung für weitere Untersuchungen dar.

Nachweisorte der MRSA-Besiedelung

Ein positiver MRSA-Nachweis kann an verschiedenen Prädilektionsstellen nachgewiesen werden. In der vorliegenden Studie wurden die Prädilektionsstellen Nase/Rachen, Haut und Wunde untersucht. Die Häufigkeitsverteilung an diesen drei Stellen und ihre Abhängigkeit voneinander soll im Folgenden beschrieben werden.

Häufig wird in diesem Zusammenhang diskutiert, welche Prädilektionsstelle besonders geeignet ist, um im Rahmen von Screening-Untersuchungen bei der Aufnahme von Patienten MRSA-Träger zu identifizieren. In einer Studie am University Hospital Aintree von S. Stanway et al. wurden 65 Patienten mit DFS im Bereich der Wunde und der Nase auf MRSA untersucht. 7 von 12 (58%) Patienten mit einem positiven MRSA-Nachweis in der Wunde waren auch in der Nase MRSA positiv, wohingegen 4 von 53 (8%) Patienten einen positiven MRSA-Nachweis in der Nase bei negativen Wunden zeigten. S. Stanway et al. schlussfolgerten, dass der positive MRSA-Nachweis in der Nase einen signifikanten Risikofaktor für eine Besiedelung der Fußwunde mit MRSA darstellt^[64]. A. Heitlinger postuliert in ihrer Studie - auf welche im folgenden Abschnitt noch näher eingegangen werden soll - den Nasenabstrich als besonders geeignete Lokalisation für Screening-Untersuchungen^[27]. Allerdings wurde bei A. Heitlinger ein gemischtes Kollektiv von MRSA-positiven Patienten mit verschiedenen Grunderkrankungen untersucht, so dass fraglich ist, inwiefern diese Ergebnisse auf das Kollektiv in der vorliegenden Studie, welches ausschließlich aus Diabetikern mit DFS besteht, übertragbar sind.

In der vorliegenden Studie bestand bei Erstkontakt bei 32 Patienten ein positiver Nachweis von MRSA. Der häufigste MRSA Nachweisort war mit 30 (93,8%) Patienten die Wunde. Bei 20 (62,5%) Patienten erfolgte ein positiver MRSA-Nachweis in der Nase und bei 15 (46,9%) auf der Haut. Die Häufigkeitsverteilung der Abstrichergebnisse in der vorliegenden Studie zeigte, dass in einem Kollektiv von Patienten mit Diabetes mellitus, welche ausnahmslos über Fußwunden verfügen, die Wunde mit 93,8% auch den Ort mit der höchsten Nachweisrate MRSA-positiver Befunde darstellt. Bei alleiniger Betrachtung der MRSA-positiven Patienten konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einem positiven MRSA-

Nachweis in der Nase und auf der Haut erhoben werden ($p < 0,05$). Bei der Untersuchung eines eventuellen Zusammenhangs zwischen einem positiven MRSA-Nachweis in der Wunde und in der Nase, sowie zwischen den Nachweisorten Wunde und Haut, konnte jedoch kein statistisch signifikantes Ergebnis erhoben werden. Aufgrund der hohen MRSA-Nachweisrate in der Wunde sollte bei Patienten mit DFS der Wundabstrich mit zum MRSA-Screening gehören. Weiterhin kann, aufgrund des oft nicht signifikanten Zusammenhangs von MRSA-positiven Befunden an unterschiedlichen Prädilektionsstellen, bei einem einzelnen positiven Abstrich keine sichere Aussage über den Status der anderen Prädilektionsstellen getroffen werden. Daher erscheint es beim Screening sinnvoll, mehrere Prädilektionsstellen abzustreichen.

Die MRSA-Sanierung von MRSA-Kolonisierten Patienten mit DFS

Die Sanierung mit MRSA besiedelter oder infizierter Patienten stellt eine große Herausforderung für die versorgenden medizinischen Einrichtungen dar. Einerseits entstehen Risiken für den Patienten durch eine Infektion und für Mitpatienten durch Übertragungen, andererseits erfordert die Sanierung und Isolierung einen hohen Aufwand, der auch zu gesteigerten Kosten führt^{[28], [38], [44], [45]}. Die Frage nach dem Sinn einer Sanierung bei fortbestehenden Wunden wird nach wie vor kontrovers diskutiert. In der vorliegenden Studie konnte die Wunde in keinem Fall erfolgreich saniert werden. Bei 9 von 15 (60%) Patienten ließ sich die Besiedelung in der Nase und bei 8 von 12 (66,7%) auf der Haut erfolgreich sanieren.

A. Wagner et al. untersuchten in ihrer Studie ebenfalls die Sanierungsraten von MRSA-Patienten^[69]: es wurden 788 Patienten mit DFS stationär aufgenommen und auf MRSA untersucht. Ein positiver Nachweis lag bei 64 Patienten vor. Von 3 Patienten mit positivem MRSA-Nachweis in der Nase konnten 2 (67%) saniert werden, von 25 Patienten mit einem MRSA-Nachweis in der Wunde 7 (28%) und von 36 Patienten mit dem Nachweis von MRSA und zusätzlichen weiteren Keimen in der Wunde konnten 9 (25%) erfolgreich saniert werden^[69].

Der Erfolg von stationären Sanierungsmaßnahmen mit täglicher Octenidin-Ganzkörperwaschungen und Anwendung von Mupirocin-Nasensalbe bei MRSA-Trägern über insgesamt 5 Tage wurde im Rahmen einer Studie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf durch A. Heitlinger untersucht^[27]. Hier wurden bis zu 5 Sanierungszyklen durchgeführt und es zeigte sich, dass Patienten mit MRSA-Nachweis in Wunden weniger erfolgreich saniert werden konnten, als Patienten ohne MRSA-Nachweis in der Wunde. So

konnten nach dem 1. Sanierungszyklus lediglich 31% der Patienten mit MRSA-Nachweis in der Wunde erfolgreich saniert werden gegenüber 45% der Patienten ohne MRSA-Nachweis in der Wunde^[27].

B. Neuhaus et al. empfehlen in ihrer oben genannten Studie Sanierungsmaßnahmen bei MRSA-positiven Patienten in Hinblick auf die Verbreitungsgefahr durchaus^[53], ebenso wie C. Barteis et al., die dies nicht nur für die Klinik, sondern auch für den ambulanten Sektor postulieren^[9]. Auch die aktuellen Hinweise des Vorstandes der DGKH empfehlen die konsequente Isolierung und Dekolonisation von Patienten mit MRSA-Nachweis; dies wird als essentiell für die Vermeidung nosokomialer Transmissionen bezeichnet^[63], was ebenso von S. Böcher et al. postuliert wird^[12].

Ein Blick in die Niederlande zeigt, dass hier mit der so genannten „search and destroy“-Strategie sehr viel strikter gegen MRSA vorgegangen wird^[9]. Zudem werden bestehende Antibiotikarichtlinien konsequenter umgesetzt. So haben die Niederlande nicht nur den niedrigsten Antibiotikaverbrauch im europäischen Vergleich, sondern auch mit <1% eine der niedrigsten MRSA-Raten^[38].

Auf der Grundlage der vorliegenden Studie ist die Frage nach dem Sinn einer Sanierung bei fortbestehenden Wunden nach wie vor nicht eindeutig zu beantworten. Auch ein Teilsanierungserfolg von Nase/Rachen und Haut reduziert die Austrittspforten und damit wahrscheinlich auch das Risiko einer Übertragung oder (Re-)Infektion. Ein Sanierungsversuch kann daher hinsichtlich der Erfolge bei Haut und Nase sowie der Reduktion der Übertragungsrate als sinnvoll bewertet werden. Es liegen allerdings keine Daten vor, die diese Annahme statistisch belegen. Fraglich bleibt, wie lange dieser Status der Teilbesiedelung aufrechterhalten werden kann. Regelmäßige Verlaufskontrollen sind also bei allen Patienten mit anamnestisch bekannter MRSA-Besiedelung oder -Infektion von großer Bedeutung; insbesondere vor Neuaufnahmen ins Krankenhaus^[32].

Im Zusammenhang mit der MRSA-Sanierung wird ein weiteres Problem zunehmend diskutiert: das Auftreten von Mupirocin-Resistenzen. Mupirocin-Nasensalbe ist derzeit das Mittel der Wahl zur topischen Eradikation von MRSA bei nasalem Trägerstatus^[22].

In Großbritannien wird bereits der Ruf nach neuen Antibiotika laut, da Mupirocin aufgrund der steigenden Resistenzen mehr und mehr an Wirksamkeit einbüße^[21]. Alternativ werden bei Mupirocinresistenz bereits Präparate mit anitseptischen Wirkstoffen eingesetzt^[58]. Hinsichtlich ihrer Erfolgsrate im Vergleich mit Mupirocin gibt es bisher allerdings nur wenige Daten. Außerdem werden bei Mupirocinresistenz auch andere lokal wirksame Antibiotika eingesetzt, beispielsweise Bacitracin^[58]. Hier ist allerdings fraglich, wann es erneut zur

Ausbildung von Resistenzen kommt. Nur durch eine genaue Beobachtung der Resistenzentwicklung, durch die Untersuchung der epidemiologischen Verbreitungswege und der zugrunde liegenden Resistenzmechanismen wird es in Zukunft möglich sein, adäquate Gegenmaßnahmen zur Eindämmung einzuleiten und die Forschung nach neuen therapeutischen Alternativen voranzutreiben.

Angehörige und Haustiere von MRSA-positiven Patienten sollten bei einer Sanierung mit berücksichtigt werden

Als weiterer Risikofaktor gilt die Übertragung von MRSA-positiven Angehörigen bzw. Personen im nahen Umfeld^{[9], [12]}. In einer dänischen Studie zur Langzeit MRSA-Besiedelung von S. Böcher et al. wurden 83 Patienten, deren 67 Angehörige und deren 35 Haustiere sowie 19 Krankenhausmitarbeiter auf MRSA untersucht. Zudem wurden Proben vom Wohnungsinventar genommen. MRSA konnte bei 2 gesunden Mitbewohnern und in 5 Fällen auf Einrichtungsgegenständen nachgewiesen werden. Unter Einbeziehung der MRSA-positiven Angehörigen und einer zweimaligen Reinigung der Einrichtung war es möglich, nun auch 10 der 16 Langzeit-MRSA-positiven Patienten erfolgreich zu sanieren^[12].

Die Frage nach einer Häufung MRSA-positiver Personen im näheren Umfeld der untersuchten Patienten in der vorliegenden Studie zeigte, dass 3 von 110 (2,7%) Patienten von MRSA-positiven Personen in ihrem näheren Umfeld berichteten. Davon handelte es sich bei einem der drei (33,3%) um einen Patienten, der ebenfalls aktuell MRSA-positiv war, wobei hier lediglich nach bekannten positiven MRSA-Nachweisen gefragt wurde und keine gezielte Untersuchung aller Angehörigen erfolgte. Dies wirft die Frage auf, ob so zusätzliche MRSA-Träger im Umfeld der untersuchten Patienten hätten identifiziert werden können.

In Zusammenhang mit einer möglichen Ursache einer wiederkehrenden MRSA-Besiedelung bestand jedoch nicht nur die Frage nach engen Kontaktpersonen, sondern auch nach der Haustierhaltung. Dies wurde bei Herr et al. am Beispiel einer Hauskatze beschrieben. Hier wurde bei einer MRSA-positiven Pflegekraft im Krankenhaus mehrfach eine Sanierung ohne langfristigen Erfolg durchgeführt. Bei Untersuchung der Hauskatze konnte bei dieser der identische MRSA-Stamm nachgewiesen werden. Ein erneuter Sanierungsversuch der Pflegekraft, diesmal unter Einbeziehung der Katze, führte zum gewünschten Erfolg^[29].

In der vorliegenden Studie hielten insgesamt 28 (25,5%) der befragten Patienten Haustiere, 12 (35,3%) der MRSA-positiven Patienten und 16 (21,1%) der MRSA-negativen Patienten. Von den 17 Patienten, die einer Sanierung unterzogen wurden, gaben 6 Patienten an, Haustiere zu halten. Bei einem der 6 (16,7%) Patienten konnte neben der Wunde weder die Haut noch

Nase/Rachen erfolgreich saniert werden. Im Vergleich dazu wurden 11 Patienten ohne Haustiere einer Sanierung unterzogen. Bei einem (9,1%) Patienten konnte ebenfalls keiner der drei Nachweiste erfolgreich saniert werden, so dass nicht von einer geringeren Sanierungserfolgsrate in der MRSA-Gruppe bei den Patienten mit Haustieren auszugehen ist. Eine Reinfizierung durch besiedelte Haustiere kann jedoch nicht gänzlich ausgeschlossen werden. Deshalb sollten gerade bei wiederholt ausbleibenden Sanierungserfolgen - neben den bereits erwähnten Personen im näheren Umfeld - auch Haustiere mitgetestet und gegebenenfalls saniert werden.

Zusammenhang zwischen einem positiven Nachweis von MRSA und dem Wundheilungsverlauf

Bei der Betrachtung des Heilungsverlaufs der Wunden zeigte sich, dass im Untersuchungszeitraum von 6 Monaten bei 33 (41,8%) Patienten sämtliche Wunden komplett abheilten. Bei Betrachtung dieses Zielparameters konnte kein Unterschied zwischen den Patienten der MRSA-Gruppe (n=8, 36,4%) und den Patienten der Kontrollgruppe (n=25, 43,9%) beobachtet werden (p=0,617).

Um den Heilungsprozess genauer spezifizieren zu können, wurde die Veränderung von Wundfläche in mm², Wagner-Klassifikation und Wundanzahl gesondert betrachtet.

Ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen zeigte sich in Hinblick auf die Wundfläche. Hier fand sich in der MRSA-Gruppe eine geringere Abheilungstendenz als in der Kontrollgruppe; es kam bei 15 (68,2%) Patienten der MRSA-Gruppe und bei 51 (89,5%) Patienten der Kontrollgruppe zu einer Verringerung der Wundfläche im Verlauf der ambulanten Behandlung (p=0,039). A.Wagner et al. beschrieben in ihrer Studie eine geringere Abheilungstendenz bei MRSA-positiven Patienten mit einem DFS und eine höhere Amputationsrate^[69]. Der positive Nachweis von MRSA wirkt sich demnach nachteilig auf die Wundheilung bei Patienten mit DFS aus.

Bezüglich einer Verbesserung der Wagnerklassifikation und einer Verringerung der Wundanzahl konnte in der vorliegenden Studie kein signifikanter Unterschied erhoben werden. Hierbei ist allerdings zu berücksichtigen, dass die Veränderungen der Wunde für eine Verbesserung der Wagnerklassifikation natürlich ungleich größer sein müssen, als für eine reine Verringerung der Wundfläche in mm². So klassifiziert beispielsweise ein Wagnerscore II ein tieferes Ulkus bis zu Gelenkkapsel, Sehnen oder Knochen, während Wagner I ein oberflächliches Ulcus beschreibt (vgl. Tab. 1.2). Ein Abheilungsprozess, der eine Veränderung von Wagner II zu I nach sich zieht, bedarf möglicherweise einer größeren

Zeitspanne als den Untersuchungszeitraum in der vorliegenden Studie.

Weiterhin ist zu bedenken, dass in der vorliegenden Studie ausschließlich der Nachweis von MRSA berücksichtigt wurde. In welchem Umfang andere Mikroorganismen in den Wunden vorhanden waren und welchen konkreten Einfluss sie auf die Wundheilung nahmen, ist nicht untersucht worden. In der bereits erwähnten Studie von A. Wagner et al. wurden bei 36 von 64 Patienten mit DFS und positivem MRSA-Nachweis neben den MRSA weitere, nicht näher beschriebene Mikroorganismen in der Wunde nachgewiesen^[69]. Auf deren Einfluss auf die Wundheilung wurde in der vorliegenden Quelle jedoch nicht näher eingegangen.

Weitere Einflussfaktoren auf die Wundheilung

Von einer chronischen Wunde ist in der Literatur die Rede, wenn eine Wunde länger als 4 Wochen besteht^[35]. Häufige Ursachen für Wundheilungsstörungen und die Ausbildung chronischer Wunden bei Diabetikern mit DFS sind Ischämie, wiederholte Traumata und Wundinfektionen^{[35], [34]}.

Neben dem positiven MRSA-Nachweis ist fraglich, welche weiteren Faktoren auf die Wundheilung Einfluss nehmen können. Um dies zu untersuchen wurde die Veränderung der Wundfläche in mm² im Verlauf der stationären und ambulanten Behandlung betrachtet und in Beziehung zu einigen fraglichen Risikofaktoren gesetzt. Bezüglich der Faktoren Geschlecht, KHK, Arterielle Hypertonie, pAVK, Diabetische Nephropathie, PNP, BMI und Wohnsituation konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang mit einer Wundflächenverkleinerung gezeigt werden. Bei 48 von 58 (82,8%) Patienten, bei denen es im Verlauf der ambulanten Behandlung zu einer Verkleinerung der Wunden kam, lag ein HbA1c von $\leq 7,5\%$ vor sowie bei 10 (17,2%) Patienten ein HbA1c von $> 7,5\%$. Ein HbA1c von $\leq 7,5\%$ ist also über einen längeren Zeitraum während der ambulanten Behandlung mit einer besseren Wundheilung assoziiert als ein HbA1c von $> 7,5\%$ ($p = 0,023$) (siehe dazu auch Tabelle 3.20). Im Verlauf der stationären Behandlung zeigte sich jedoch kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Wundflächenverkleinerung und der Stoffwechseleinstellung. Dies ist möglicherweise darin begründet, dass die stationäre Behandlung gegenüber der ambulanten Betreuung generell eine kürzere Zeitspanne umfasste. In der Literatur wird ein dauerhaft erhöhter Blutzuckerspiegel -und somit ein erhöhter HbA1c- als ein weiterer Risikofaktor für die Entstehung einer diabetischen Neuropathie und damit die Entwicklung eines DFS beschrieben^[15], zudem kann er Ursache für Wundheilungsstörungen sein^{[62], [43], [13]}. Eine Studie von P.Velander et al. an der Harvard Medical School (Boston) hatte diesen Zusammenhang von Wundheilungsstörungen und erhöhter Blutzuckerkonzentration am

Modell von Schweinen mit und ohne Diabetes mellitus untersucht. Bei den Schweinen mit Diabetes mellitus war die Reepithelialisierung der Wunden signifikant geringer als bei der Kontrollgruppe. Zusätzlich wurde bei beiden Gruppen gezielt in den Wunden eine lokale Hyperglycämie erzeugt, bei der sich jedoch kein signifikanter Unterschied nachweisen ließ. Ursache für die Wundheilungsstörung ist nach ihren Ergebnissen nicht die lokale Hyperglykämie in der Wunde per se, sondern eine Reduzierung der Konzentration von insulin like growth factor 1 (IGF-1) in den Wunden, welche sich primär bei den Schweinen mit Diabetes zeigte^[67]. Dies wirft weitere Fragen in Bezug auf mögliche andere Therapieoptionen im Wundmanagement bei Diabetikern mit DFS auf.

Methodik und Limitierung der Studie

Das untersuchte Patientenkollektiv zeigte ein homogenes Bild hinsichtlich Geschlechterverteilung, Alter und der Einstufung des Allgemeinzustandes nach Nortonskala. Alle Patienten waren an Diabetes mellitus erkrankt und litten an einem Diabetischen Fußsyndrom, zudem lagen die Patienten im Mittelwert mit einem BMI von 33,07 kg/m² (STABW: ±8,69) im Bereich einer Adipositas Grad I. Dies machte das für sich homogene Kollektiv zu einem recht speziellen Patientengut. Eine einfache Übertragung der Ergebnisse auf eine gesunde Population ist daher nicht ohne weiteres möglich.

Sowohl ein HbA1c >7,5% als auch ein positiver Nachweis von MRSA wirken sich nachteilig auf die Wundheilung aus. Fraglich ist, ob sich die beiden Variablen HbA1c>7,5% und MRSA-positiv gegenseitig beeinflussen. Die simultane Analyse beider Parameter in Zusammenhang mit der Wundheilung mittels eines logistischen Regressionsmodells ergab, dass beide Parameter unabhängig voneinander sind und dass der Einfluss beider Variablen auf die Wundheilung betätigt werden konnte.

Durch Begrenzung der Stichprobe auf 110 Patienten ist der Nachweis von Einflussfaktoren mit geringen Auswirkungen nicht möglich. Durch den limitierten Untersuchungszeitraum von 6 Monaten können Aussagen über den langfristigen Verlauf von MRSA-Kolonisierung und Wundheilung nicht getroffen werden.

5. Zusammenfassung/Summary

MRSA-Kolonisierung und Wundheilung bei Diabetikern mit Diabetischem Fußsyndrom

Einleitung

Das Diabetische Fußsyndrom (DFS) ist eine der häufigsten Folgeerkrankungen bei Diabetes mellitus; ca. ein Viertel der in Deutschland lebenden Diabetiker erleiden im Laufe ihres Lebens ein DFS. Laut Beobachtungen kommt es bei Diabetikern mit chronischen Wunden, vor allem beim Diabetischen Fuß, zu einer Häufung der Besiedelung oder Infektion mit Methicillin resistenten Staphylokokkus aureus (MRSA).

In der vorliegenden Studie wurden Einflussfaktoren auf den MRSA-Kolonisierungsstatus und der Einfluss der MRSA-Besiedelung auf den Wundheilungsverlauf, sowie die Sanierungserfolge bei Patienten mit DFS in einer Spezialklinik für Diabetes untersucht.

Vorgehensweise und Methoden

Eingeschlossen wurden Patienten, die sich zwischen Juli 2006 bis November 2007 in stationärer oder ambulanter Therapie an einer Spezialklinik für Diabetes befanden. Alle Patienten waren an Diabetes mellitus erkrankt und litten an einem Diabetischen Fuß Syndrom. Bei der MRSA-Gruppe wurde eine MRSA-Besiedelung in Fußwunde, Haut oder Nase nachgewiesen. Die Kontrollgruppe war frei von MRSA. Die Datenerhebung (Schwerpunkte: Risikofaktoren, Allgemeinzustand, Wundbehandlung, Diabeteseinstellung, MRSA) erfolgte stationär und bei den ambulanten Wiedervorstellungen durch ein persönliches Interview mit Hilfe eines Fragebogens bei einer Verlaufdokumentation über einen Zeitraum von sechs Monaten.

Ergebnisse

Insgesamt konnten 110 Patienten in die Studie aufgenommen werden, 34 Patienten in der MRSA-Gruppe und 76 in der Kontrollgruppe. Die Verteilung von Alter, Geschlecht und Einstufung des Allgemeinzustandes nach Nortonskala war in beiden Gruppen homogen.

Der Anteil von Patienten mit häufigen Krankenhausaufenthalten (>2 in 12 Monaten) war in der MRSA-Gruppe (n=21, 61,8%) deutlich höher, als in der Kontrollgruppe (n=22, 28,9%, p=0,002). Der Anteil ambulant oder in einem Pflegeheim betreuter Patienten betrug in der MRSA-Gruppe 35,3% (n=12) und in der Kontrollgruppe 13,2% (n=10, p=0,01). Der häufigste Nachweisort für MRSA war die Fußwunde (n=30; 93,8%), gefolgt von der Nase (n=20; 62,5%) und der Haut (n=15; 46,9%).

Während der 6-monatigen Verlaufsbeobachtung kam es insgesamt bei 66 (83,5%) Patienten zu einer Wundverkleinerung, wobei hiermit eine Verringerung der Fläche der Wunden gemeint ist. Dies war bei 15 (68,2%) Patienten der MRSA-Gruppe und bei 51 (89,5%) Patienten der Kontrollgruppe der Fall ($p=0,039$). Bei 48 von 58 (82,8%) Patienten, bei denen es im Verlauf der ambulanten Behandlung zu einer Verkleinerung der Wunden kam, lag ein HbA1c von $\leq 7,5\%$ und bei 10 (17,2%) Patienten ein HbA1c von $>7,5\%$ vor ($p=0,023$). Diese beiden Zusammenhänge konnten durch die Erstellung einer logistischen Regressionsanalyse bestätigt werden. 17 der 34 Patienten mit positivem MRSA-Nachweis wurden einer fünftägigen stationären Sanierung unterzogen. Bei persistierendem Nachweis in der Wunde war die Sanierung der Nase in 60% ($n=9$) und der Haut in 66,7% ($n=8$) der Fälle erfolgreich.

Schlussfolgerung

Zusammenfassend sind eine häufige Hospitalisierung und die ambulante/stationäre Pflege als Risikofaktor für eine MRSA-Besiedelung anzusehen. Diese scheint sich, ebenso wie ein HbA1c $>7,5\%$, nachteilig auf die Wundheilung bei Patienten mit Diabetischem Fuß Syndrom auszuwirken. Obwohl die Sanierung der Wunden bei keinem Patienten erfolgreich war, könnte ein Sanierungsversuch hinsichtlich der Erfolge bei Haut und Nase und der Reduktion der Übertragungsrate dennoch als sinnvoll bewertet werden. Fraglich ist, wie lange der Status einer solchen Teilbesiedelung aufrechterhalten werden kann.

MRSA-colonization and Wound healing in diabetic patients with diabetic foot syndrome

Introduction

The diabetic foot syndrome (DFS) is one of the most frequent subsequent illnesses with diabetes mellitus; approximately one quarter of those living in Germany with diabetes suffer in the course of their life with DFS.

According to observations you can find accumulation of the colonization or infection with MRSA with diabetics having chronic wounds especially with DFS.

In the present study factors of influence on the MRSA-colonization-state and its influence on wound healing were examined, as well as the rate of proven eradication in diabetic patients with diabetic foot syndrome in a special clinic for diabetes in Germany were examined.

Methods

In the time of July 2006 until November 2007, patients who has been in inpatient and outpatient treatment in a special clinic for diabetes were enclosed in the study. All patients had fallen ill with diabetes mellitus and suffered from DFS. In the MRSA-group it was proved a MRSA-colonization in foot ulcer, skin or nose, the control group was free from MRSA. The data gathering (focus: risk-factors, general condition, wound-treatment, diabetes setting, MRSA) followed inpatient or outpatient treatment through a personal interview with the help of a questionnaire, during a period of six month.

Results

Alltogether there were 110 patients in the study, thereof 34 in the MRSA-group and 76 in the control group. The distribution of age, gender and classification of the general condition to Nortonskala was homogeneous in both groups. The part of patients with frequent hospitalisations (>2 in 12 months) was significant higher in the MRSA-group (n=21, 61,8%) than in the control group (n=22, 28,9%, p=0,002). The part of patients accommodated in a rest-home or ambulatory nursing amounted 12 (35,5%) in the MRSA group and 10 (13,2%) in the control group (p=0,01). Most frequent MRSA was isolated from the foot wound (n=30; 93,8%) followed by the nose (n=20; 62,5%) and the skin (n=15; 46,9%).

During the follow up for six month a reduction of the area of the foot wounds in mm² was noticed at 66 (83,5%) patients. This was the case with 15 (68,2%) patients in the MRSA group and 51 (89,5%) in the control group (p=0,039). With 48 from 58 (82,2%) patients with those it came in the course of the outpatient treatment to a reduction of the wounds, was a HbA1c ≤7.5% and with 10 (17,2%) patients a HbA1c >7,5% (p=0,023). It was possible to confirm these both connections with a logistic regression. 17 of 34 patients with positive MRSA carriage were submitted to a 5-day inpatient decolonization. With persistent carriage in the wound a successful decolonization was in 9 (60%) cases in the nose and 8 (66,7%) cases on the skin possible.

Conclusion

In conclusion a frequent hospitalisation and accommodation in a rest-home or ambulatory nursing are riskfactors for MRSA-colonization. Which seems to affect adversely on the wound healing with patients having DFS, just as a HbA1c >7.5%. Although the decolonization of the wound was not successful in any examined case of this study, a decolonization attempt could probably be evaluated as meaningful regarding success with nose and skin and the reduction of the transference rate. But it is questionable how long the status of partial colonization can be maintained.

6. Verzeichnisse

6.1 Abkürzungsverzeichnis

AGE	advanced glycosylation endproducts
BMI	Body Maß Index
caMRSA	community acquired MRSA
DFS	Diabetisches Fußsyndrom
DGKH	Deutsche Gesellschaft für Krankenhaushygiene
haMRSA	hospital-acquired MRSA
hca-MRSA	hospital acquired community associated MRSA
HBOT	Hyperbaric oxgen therapy
ID-Nummer	Identifikations- Nummer
i.v.	intravenös
KHK	Koronare Herzkrankheit
la-MRSA	livestock associated MRSA
MRSA	Methicillin-resistente Staphylokokkus aureus
Mm.	Muskuli
MRT	Magnet Resonanz Tomographie
NPWT	negative pressure wound therapy
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PBP-2a	Penicillin-Bindeprotein 2a
RKI	Robert Koch-Institut
S. aureus	Staphylokokkus aureus
SPSS	Superior Performing Software Systems
TSST-1	Toxischer Schock Syndrom Toxin 1
u.U.	unter Umständen
VRSA	Vancomycin-resistente Staphylokokkus aureus

6.2 Literaturverzeichnis

1. Hygiene-Institut Heidelberg, Sektion Krankenhaus- und Umwelthygiene, *Dokumentationshilfe– Ablauf der Sanierung bei MRSA*.
2. Diabetes-Deutschland.de, (2007), *Wie und warum entsteht ein DFS - Pathogenese*.
3. Abt. Med. Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, *Übersicht zur MRSA-Sanierung und Folgeabstrichen für Patienten*. Rostock, Universitätsklinikum, Editor. 2007/10: Rostock. p. 1.
4. Apelqvist J., Larsson J., *What is the most effective way to reduce incidence of amputation in the diabetic foot?* Diabetes Metab. Rev. 20.
5. Armstrong D. G. et al., *Negative pressure wound therapy after partial diabetic foot amputation: a multicentre, randomised controlled trial*. Lancet 2005/11. 12 (366): p. 1704-1710.
6. Armstrong D. G., Lavery L.A., *Diabetic foot ulcers: prevention, diagnosis and classification*. Am. Fam. Physician, 1998/03. 15, 57(6): p. 1325-1332 und 1337-1338.
7. Armstrong D. G., Lipsky B.A., *Diabetic foot infections: stepwise medical and surgical management*. Int. Wound J., 2004/06. 1 (12): p. 123-132.
8. Baenkler H. W., ed. *Innere Medizin*. Duale Reihe. 1999 Hippokrates-Verlag im Thieme Verlag: Stuttgart 943-946.
9. Barteis C., Ewert. R., Steinmetz I., Kramer A., *Methicillin-Resistente Staphylokokken: Frühes Screening senkt die Zahl der Infektionen*. Deutsches Ärzteblatt 2008. 105 (13) p. A-672/B-590/C-578.
10. Becker K., *Diagnostik von (...) MRSA-Stämmen, Teil 1: Taxonomische Einordnung, Anzucht und Differenzierung von S. aureus*. Mikrobiologie, 2004. 14: p. 7-21.
11. Bild D. E., Selby J. V., Sinnock P., Browner W. S., Braveman P., Showstack J. A., *Lower-extremity amputation in people with diabetes*. Epidemiology and prevention. Diabetes Care, 1989. 12(1): p. 24-31.
12. Böcher S., Skov R. L., Knudsen M. A., Guardabassi L., Mølbak L., Schouenborg P., Sørnum M., Westh H., (2009/12) *The Search and Destroy Strategy Prevents Spread and Long-term Carriage of MRSA; Results from Follow-up Screening of a Large ST22 (E-MRSA 15) Outbreak in Denmark*. Clin Microbiol Infect. .
13. Bohm B.O., Palitzsch K.D., Rosack C., Spinass G.A., ed. *Klinische Diabetologie*. 2001, Springer Verlag. 229-241.

14. Boulton A. J., *The diabetic foot: neuropathic in aetiology?* Diabet. Med. 7, 1990: p. 852-858.
15. Boulton A. J., *Lowering the risk of neuropathy, foot ulcers and amputation.* Diabet. Med., 1998. 15 (4): p. 57-59.
16. Boyko E. J., Ahroni J.H., Stensel V., *Prospective Study of Risk Factors for Diabetic Foot Ulcer, The Seattle Diabetic Foot Study.* Diabetes Care, 1999. 22: p. 1036-1042.
17. Braun B. (2007) *Fachwissen Wundheilung.htm.*
18. Burleva E. P., *diabetic foot: organisational and clinical approaches.* Khirurgiia, 2003. (8): p. 52-55.
19. Chur N. N. et al., *Etiology, pathogenesis, classification and surgical treatment of diabetic foot syndrom.* Khirurgiia, 2003.
20. Classen, Diehl, Kocksiek, *Innere Medizin.* Vol. 5. Auflage. 2004, München, Jena: Urban & Fischer. 1415-1419 und 1539-1559.
21. Coates T., Bax R., Coates A., *Nasal decolonization of staphylococcus aureus with mupirocin: strengths, weaknesses and future prospects.* Antimicrob. Chemother., 2009/07. 61 (1): p. 9-15.
22. DGKH – Sektion, *Hygiene in der ambulanten und stationären Kranken- und Altenpflege/Rehabilitation.* 2002/03: p. 1-14.
23. Dietel M., Dudenhausen J., Suttorp N., ed. *Harrisons Innere Medizin 2.* Vol. 15. Auflage, ABW Wissenschaftsverlag. 2324-2326.
24. Eckardt A., Kraus O., Küster E., *Interdisciplinary treatment of diabetic foot syndrom.* Orthopädie, 2003/03.
25. Füssle R., *Antimikrobielle Therapie, Q9 Klinische Pharmakologie/Pharmakotherapie, SS 2007.* Giessen, Institut für Med. Mikrobiologie, Editor. 2007: Giessen.
26. Gough A. et al., *Randomised placebo-controlled trial of granulocyte-colony stimulating factor in diabetic foot infection.* Lancet, 1997. 350: p. 855-859.
27. Heitlinger A., *Sanierung von MRSA-Trägern mit Octenidin-Ganzkörperwaschungen und Mupirocin-Nasensalbe,* in *Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität* 2003: Düsseldorf, p. 2-15 und 26-40.
28. Herr C. et al., *Additional cost for preventing the spread of MRSA and a strategy for reducing the costs on a surgical ward.* Infect Control Hosp. Epidemiol, 2003. 24: p. 673-678.

29. Herr C., Tuschak C., Ullmann R., Hörmansdorfer S., Höller C., *MRSA-Besiedelung einer Hauskatze als Ursache einer wiederkehrenden MRSA-Besiedelung bei Pflegepersonal*, Lebensmittelsicherheit, Bayerisches Landesamt für Gesundheit und, Editor. 2008, DGKH 2008: Oberschleißheim.
30. Herrold G., ed. *Innere Medizin*. 2006 Köln. 620-621.
31. Hof H., Rüdiger D., ed. *Medizinische Mikrobiologie*. Duale Reihe. Vol. 3.Auflage. 2005, Georg Thieme Verlag Stuttgart. 297-306.
32. Hudson I.R., *The efficacy of intranasal mupirocin in the prevention of staphylococcal infections: a review of recent experience*. J Hosp Infect, 1994. 27 (2): p. 81-98.
33. Jirkovska A., *Basic questions in therapy of diabetic foot*. Vnitr. Lek., 2002/06. 48 (6): p. 542-548.
34. Jirkovska A., *The diabetic foot syndrom-one of the most serious complications in diabetes*. Vnitr. Lek., 2001/05. 47 (5): p. 311-314.
35. Jirkovska A., *Healing of skin lesions in diabetic foot syndrom during hospitalisation*. Vnitr. Lek., 2006/05. 52 (5): p. 459-464.
36. Kästenbauer T., Irsigler K., *diabetic foot syndrom*. Wien Medizinische Wochenschrift, 2003. 153: p. 474-477.
37. Kayser F. H., Böttger E. C. et al., ed. *Taschenlehrbuch Medizinische Mikrobiologie*. Vol. 11. Auflage. 2005, Georg Thieme Verlag: Stuttgart. 245-250.
38. Kipp F., Friedrich A., Alexander W., Becker K., Eiff C. von, *Bedrohliche Zunahme Methicillin-resistenter Staphylokokkus-aureus-Stämme: Strategien zur Kontrolle und Prävention in Deutschland*. Deutsches Ärzteblatt, 2004/07. 101 (28-29).
39. Kranke P. et al., *Hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds*. Cochrane Database Syst. Rev., 2004. (2), CD004123.
40. Kraus O. et al., ed. *Diagnostik und Therapie des diabetischen Fußsyndroms*. Medizinische Klinik. Vol. 97. 2002, Urban & Vogel: München. 244–255.
41. Lawall H., *The diabetic foot*. MMW Fortschr. Med. 25, 148 (21): p. 42-44.
42. Lentino J. R., Narita M., Yu V. L., *New antimicrobial agents as therapy for resistant gram-positive cocci*. Eur. J. Microbiol Infect Dis., 2007/11. 26.
43. Levin M. E., *Diabetic foot ulcers: pathogenesis and management*. JET Nurs 1993/09. 20(5): p. 191-198.
44. Linde H., Lehn N., (2005) *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) - therapy and hygienic measures*. Dtsch. Med. Wochenschrift 130, 586-588.

45. Linde H., Lehn N., (2005) *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) – diagnostics*. Dtsch. Med. Wochenschrift 130, 582-585.
46. Lipsky B. A., *Berendt Principles and practice of antibiotic therapy of diabetic foot infections*. Diabetes Metab. Res. Rev. , 2000/10. 1: p. 42-46.
47. Lipsky B. A., *Empirical therapy for diabetic foot infections: are there clinical clues to guide antibiotic selection?* Clin. Microbiol. Infect., 2007/04. 13 (4): p. 351-353.
48. Lipsky B.A., *Medical treatment of diabetic foot infections*. Clin. Infect. Dis., 2004/08. 1, 39, (2): p. 104-114
49. Lorenzen H. P. et al., *Das diabetische Fußsyndrom-Diagnostik*. Deutsche Med. Wochenschr., 2004. 129: p. 748-750.
50. Ma et al., *Antimicrob. Agents. Chemother.*, 2002. 46: p. 1147–1152.
51. Majcher-Peszynska J., Drewelow B., (2005) *Der diabetische Fuß - Worauf kommt es bei der Auswahl des Antibiotikums an?* Klinikarzt 34, 14-15.
52. Mehnert H., Standl E., Usadel C. H., ed. *Diabetologie in Klinik und Praxis*. Vol. 4. Auflage. 1999, Georg Thieme Verlag Stuttgart. 481-503.
53. Neuhaus B., Bocter N., Bräulke C., Heuck D., Witte W., *Methicillin-resistente Staphylokokken: In Altenheimen ebenso häufig vertreten wie in Krankenhäuser*. Deutsches Ärzteblatt 2003/11. 100 (45): p. A-2921.
54. Podbi A., *Hygiene – Merkblatt, MRSA (Methicillin resistenter Staphylokokkus aureus)*, in *Gesundheitsamt, Abteilung Infektionsschutz*. 2006/11: Rostock.
55. Reiber G. E., Pecoraro R. E., Koepsell T. D., *Risk factors for amputations in patients with diabetes mellitus, A case-control study*. Ann Int Med, 1992. 117(2): p. 97-105.
56. Robert Koch Institut, *Auftreten und Verbreitung von MRSA in Deutschland 2008, aktuelle Daten und Informationen zu Infektionskrankheiten und Public Health*, in *Epidemiologisches Bulletin*. 2009/04/27: Berlin. p. 155-164.
57. Robert Koch Institut, *Staphylokokken-Infektionen in Deutschland im Jahr 2002, aktuelle Daten und Informationen zu Infektionskrankheiten und Public Health* in *Epidemiologisches Bulletin*. 2003/09/29: Berlin. p. 277-284.
58. Robert Koch Institut, Peters G., Becker K. et al., *Empfehlung zur Prävention und Kontrolle von MRSA in Krankenhäusern und anderen medizinischen Einrichtungen*. Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforsch-Gesundheitsschutz, 1999. 42: p. 954-958.
59. Robert Koch Institut, Prof. Dr. Wolfgang, *Community acquired MRSA weltweit und in Deutschland, aktuelle Daten und Informationen zu Infektionskrankheiten und Public Health*, in *Epidemiologisches Bulletin* 2004/11: Witte, Bereich Wernigerode. p. 33-36.

-
60. Robert Koch Institut, Prof. Dr. Wolfgang, *Zur MRSA-Situation in Deutschland 2005 und 2006, Situationsbericht aus dem Nationalen Referenzzentrum für Staphylokokken, aktuelle Daten und Informationen zu Infektionskrankheiten und Public Health*, in *Epidemiologisches Bulletin* 2007/02: Witte, Bereich Wernigerode p. 1-7.
 61. Scherbaum W. A., Kiess W., Landgraf R., *Diabetisches Fußsyndrom: Diagnostik, Therapie, Verlaufskontrolle und Prävention des diabetischen Fußsyndroms, Evidenzbasierte Leitlinien*. Diabetes und Stoffwechsel 2004. 13: p. 1-30.
 62. Sieradzki J. et al., *Diabetic foot syndrom in clinical practice. II. Results after one year at the diabetic foot consulting unit*. Przegł. Lek., 1996. 53(1): p. 6-8.
 63. Simon A., Exner M., Kramer A., Engelhart S., (2009) *Umsetzung der MRSA-Empfehlung der KRINKO von 1999 – Aktuelle Hinweise des Vorstands der DGKH*. Hyg Med 34(3), 90-101.
 64. Stanaway S., Johnson D., Moulik P., Gill G., *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) isolation from diabetic foot ulcers correlates with nasal MRSA carriage*. Diabetes Res Clin Pract 2007. 2007,75(1): p. 47-50.
 65. Stiegler H., *Diabetic foot syndrom*. Herz, 2004/02. 29 (1): p. 104-115.
 66. Vareka T., Zapletalova J., Zeman M., *Diabetic gangrene as prime manifestation of diabetes mellitus*. Cas. Lek. Cesk., 2004. 143 (11): p. 774-778.
 67. Velander P., Theopold C. et al., (2008) *Impaired wound healing in an acute diabetic pig model on the effects of local hyperglycemia*. Wound Repair Regen. 16 (2).
 68. Wagner A., *Diabetisches Fußsyndrom - Ziel ist das Erhalten der Extremität*. Notfallmedizin, 2003.
 69. Wagner A., Reike H., Angelkort B., *Highly resistant pathogens, especially methicillin-resistant Staph. aureus, in diabetic patients with foot infections*. Dtsch. Med. Wochenschr., 2001. 126: p.1353-1356.
 70. Young M. J., Breddy L. J., Veves A., Boulton A. J. M., *The prediction of diabetic neuropathic foot ulceration using vibration perception thresholds*. Diabetes Care, 1994. 17: p. 557–560.

6.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.1	Risikofaktoren bei der Entstehung eines DFS ^[20]
Tabelle 1.2	Einteilung des DFS nach Wagner ^[20]
Tabelle 1.3	Ergänzung der Wagner-Klassifikation ^[30]
Tabelle 1.4	Diagnostik zur gezielten Therapie des DFS ^[52]
Tabelle 1.5	Behandlungsstrategien des DFS ^[20]
Tabelle 2.1	Kriterien der MRSA-Gruppe
Tabelle 2.2	Kriterien der Kontrollgruppe
Tabelle 3.1	Folgeerkrankungen
Tabelle 3.2	Assoziierte Erkrankungen
Tabelle 3.3	Einstellung des Diabetes mellitus bei MRSA-Gruppe und der Kontrollgruppe
Tabelle 3.4	Vorangegangene positive Nachweise auf MRSA
Tabelle 3.5	Veränderung der Wundfläche während des stationären Aufenthaltes
Tabelle 3.6	Veränderung der Wundfläche während der ambulanten Behandlung
Tabelle 3.7	Gesamtübersicht Wundfläche
Tabelle 3.8	Ort der MRSA-Besiedelung bei Erstkontakt
Tabelle 3.9	MRSA-Status bei Erstkontakt
Tabelle 3.10	Zusammenhang zwischen einem positiven MRSA Nachweis in der Wunde und in der Nase
Tabelle 3.11	MRSA-Status vor der Sanierung
Tabelle 3.12	MRSA-Status nach der Sanierung
Tabelle 3.13	MRSA-Status vor und nach der Sanierung im Vergleich
Tabelle 3.14	Wundreinigung
Tabelle 3.15	HbA1c-Wert in Zusammenhang mit der Wundflächenveränderung
Tabelle 3.16	Einflussfaktoren auf die Wundheilung

6.4 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.1	Tripel-Denervierung des Fußes durch die distal-symmetrische Polyneuropathie ^[40]
Abbildung 3.1	Altersverteilung des Untersuchungskollektivs in Jahren
Abbildung 3.2	Bestehen des Diabetes mellitus in Jahren
Abbildung 3.3	Behandlung im Erhebungszeitraum
Abbildung 3.4	Stationäre Verweildauer in Tagen
Abbildung 3.5	Stationäre Klinikaufenthalte in den letzten 12 Monaten
Abbildung 3.6	Anzahl der stationären Krankenhausaufenthalte in den letzten 12 Monaten
Abbildung 3.7	Klassifikation nach Nortonskala
Abbildung 3.8	Wohnsituation und Versorgung
Abbildung 3.9	HbA1c-Werte bei Erstkontakt
Abbildung 3.10	Body Maß Index (BMI)
Abbildung 3.11	Haustierhaltung und MRSA-Besiedelung
Abbildung 3.12	Veränderung der Wundfläche während des stationären Aufenthaltes
Abbildung 3.13	Veränderung der Wundfläche während der ambulanten Behandlung
Abbildung 3.14	Veränderung der Wagner-Klassifikation im Verlauf der stationären Behandlung
Abbildung 3.15	Veränderung der Wagner-Klassifikation während der ambulanten Behandlung
Abbildung 3.16	Veränderung der Wundanzahl im Verlauf des stationären Aufenthaltes
Abbildung 3.17	Veränderung der Anzahl der Wunden im Verlauf der ambulanten Behandlung
Abbildung 3.18	MRSA-Status bei Erstkontakt
Abbildung 3.19	Ort der MRSA-Besiedelung vor der Sanierung
Abbildung 3.20	Ort der MRSA-Besiedelung nach der Sanierung
Abbildung 3.21	MRSA-Status der Wunde vor und nach der Sanierung

7. Anhang

7.1 Erklärung

„Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbständig, ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.“

Nicole Spinnler

Gießen, den 29.03.2010

7.2 Publikationen

1. **Nicole Spinnler, Andreas Hamann, Thomas Eikmann, Caroline Herr, Andreas Knaust (2008). Wundheilung und MRSA-Kolonisierung bei Diabetikern mit Diabetischem Fußsyndrom. Vortrag und Veröffentlichung auf dem 9. Internationalen Kongress der Deutschen Gesellschaft für Krankenhaushygiene in Berlin 2008**

7.3 Danksagung

Im besondern gilt mein Dank Herrn Dr. med. Andreas Knaust für die Betreuung und Unterstützung während der gesamten Dauer meiner Dissertation.

Frau Dipl. Ing. A. zur Nieden möchte ich für die Unterstützung mit SPSS[®] und ArXepi danken.

Ich danke Herrn Professor Dr. med. Thomas Eikmann, dem Leiter des Instituts für Hygiene und Umweltmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen, für die Überlassung des Themas.

Herrn Professor Dr. med. A. Hamann danke ich für die Möglichkeit der eigenständigen Datenerhebung in der Diabetesklinik Bad Nauheim.

Vor allem aber möchte ich meinem Partner Florian Schollmeyer und meinen Eltern Klaus und Uschi Spinnler für ihre unerschütterliche Geduld und Unterstützung danken. Ohne Euch hätte ich es nicht geschafft, all die Steine und Untiefen auf dem Weg zur Entstehung dieser Arbeit zu überwinden.

7.4 Lebenslauf

7.5 Fragebögen

Fragebogen zur Ersterhebung

0. Die folgenden Fragen sind nur vom Prüfer auszufüllen.
1. Kollektivparameter
- 1.1 Untersuchungsdatum [_____]
- 1.2 Stationäres Aufnahme datum bzw. ambulante Vorstellung bei ausschließlich ambulanten Patienten [_____]
- 1.3 Stationäres Entlassungsdatum entfällt bei ausschließlich ambulanten Patienten [_____]
- 1.4 Weitere stationäre Aufenthalte in der Diabetes Klinik Bad Nauheim [_____]
2. Anzahl der Stationären Krankenhaus-Aufenthalte im letzten Jahr [_____]
3. Art der Behandlung
 ambulanz
 stationär
 ambulanz und stationär
4. Anmerkung [_____]
5. Alter in Jahren [_____]
6. Geschlecht
 weiblich
 männlich
7. Größe in m [_____]
8. Gewicht in kg [_____]
9. BMI in kg/m² [_____]
10. Nortonskala Maximalwert 36[_____]
11. Tierhaltung
 nein
 ja
12. Wohnsituation
 Versorgt sich selbstständig
 Versorgung durch Angehörige
 ambulanz Pflegedienst
 Wohn-/Pflegeheim
13. Grunderkrankungen
- 13.1 KHK
 ja
 nein
- 13.2 Arterielle Hypertonie
 ja
 nein
- 13.3 pAVK
 ja
 nein
- 13.4 Gicht
 ja
 nein
- 13.5 sonstiges [_____]
14. Diabetische Folgeerkrankungen

-
- 14.1 Diabetisches Fuß Syndrom o ja
o nein
- 14.1.1 Charcotfuß o ja
o nein
- 14.2 Retinopathie o ja
o nein
- 14.3 PNP o ja
o nein
- 14.4 Nephropathie o ja
o nein
15. Diabetesverlauf
- 15.1 Wie lang besteht der Diabetes? in Jahren [_____]
16. Typ I oder Typ II o Typ 1
o Typ 2
17. Liegt eine Positive Familienanamnese in bezug auf den Diabetes vor? o ja
o nein
o weiß nicht
18. Derzeitige Behandlung o Diät
o orale Antidiabetika
o Insulin
o Orale Antidiabetika und Insulin
- 18.1 Seit wann wird Insulin gespritzt? In Jahren [_____]
19. Betreuung durch
- 19.1 Hausarzt o ja
o nein
- 19.2 Facharzt für Diabetologie o ja
o nein
- 19.3 Diabetische Fußambulanz o ja
o nein
20. MRSA
21. Angehörige mit MRSA o ja
o nein
22. MRSA positiv o ja
o nein
23. Vorangegangene MRSA-Infektionen o ja
o nein
- 23.1 Wann [Wenn Frage 23. =='1'] [_____]
- 23.2 Sanierung [Wenn Frage 23. =='1'] o ja
o nein
- 23.3 Erfolgreich? [Wenn Frage 23. =='1' 050=='1'] o ja
o nein
o verzögert
24. Zeitpunkt der MRSA Erstdiagnose? In Monaten [Wenn Frage 22. =='1'] [_____]

-
25. Gab es stationäre Krankenhausaufenthalte vor der Erstdiagnose? [Wenn Frage 22. =='1'] o ja
o nein
26. wo [Wenn Frage 22. =='1' 045== '1'] [_____]
27. Wie lange? In Wochen [Wenn Frage 22. =='1' 045== '1'] [_____]
28. MRSA Status Wunde bei Aufnahme/ beim ersten ambulanten Termin [Wenn Frage 22. =='1'] [_____]
29. MRSA Status Nase/Rachen bei Aufnahme/ beim ersten ambulanten Termin [Wenn Frage 22. =='1'] [_____]
30. MRSA Status Haut bei Aufnahme / beim ersten Ambulanten Termin [Wenn Frage 22. =='1'] [_____]
31. MRSA Status Wunde bei Entlassung / beim ersten ambulanten Termin [Wenn Frage 22. =='1'] [_____]
32. MRSA Status Nase/Rachen bei Entlassung / beim ersten ambulanten Termin [Wenn Frage 22. =='1'] [_____]
33. MRSA Status Haut bei Entlassung / beim ersten ambulanten Termin [Wenn Frage 22. =='1'] [_____]
34. Sanierung [Wenn Frage 22. =='1'] o ja
o nein
35. Anfangsdatum der Sanierung [Wenn Frage 34. =='1'] [_____]
36. Enddatum der Sanierung [Wenn Frage 34. =='1'] [_____]
37. Antibiotika: Wurden im Rahmen der Sanierung Antibiotika eingenommen? Wenn ja welche [Wenn Frage 22.= '1'] [_____]
38. War die Sanierung erfolgreich? [Wenn Frage 34. =='1' 044== '1'] o ja
o nein
o verzögert
39. Seit wann besteht das Diabetische Fuß Syndrom? In Jahren [_____]
40. Wagner Klassifikation der Wunde bei Aufnahme [_____]
41. Wundgröße in mm² Bezieht sich auf die größte Wunde des Patienten[_____]
42. Anzahl der Wunden bei Aufnahme /beim ersten ambulanten Termin [_____]
43. Wagner Klassifikation der Wunde bei Entlassung beim ersten ambulanten Termin [_____]

-
44. Wundgröße in mm² [_____]
45. Anzahl der Wunden bei Entlassung beim ersten ambulanten Termin [_____]
46. Wundbehandlung
 Ringer Octinisept
 Lavasept Braunol
 Ringer und Braunol
47. HbA1c bei Aufnahme bzw. bei ambulanter Vorstellung [_____]
48. HbA1c Wert bei Entlassung beim ersten ambulanten Termin [_____]

Folgefragebogen zur monatlichen Folgerhebung

Fragen an den Interviewer

0. Die folgenden Fragen sind nur vom Prüfer auszufüllen.

0.1 Interviewer 1? [_____]

0.2 Anmerkungen [_____]

Verlauf nach einem Monat

0.3 Untersuchungsdatum [_____]

0.4 Art der Betreuung
 ambulant
 stationär
 ambulant und stationär

1. Patienten-ID [_____]

2. Anmerkung [_____]

3. MRSA

4. MRSA positiv
 ja
 nein

5. MRSA Status Wunde nach einem Monat [Wenn Frage 4. =='1'] [_____]

6. MRSA Status Nase/Rachen nach einem Monat [Wenn Frage 4. =='1'] [_____]

7. MRSA Status Haut nach einem Monat [Wenn Frage 4. =='1'] [_____]

8. Wagner Klassifikation der Wunde nach einem Monat [_____]

9. Wundgröße in mm² nach einem Monat Bezieht sich auf die größte Wunde des Patienten [_____]

10. Anzahl der Wunden nach einem Monat [_____]

11. Wundbehandlung
 Ringer
 Ringer und Braunol
 Lavasept
 Octinisept
 Braunol

12. HbA1c nach einem Monat 0 bei nicht bestimmtem Hba1C[_____]